Blei- und Eisenbilanz bei experimenteller chronischer Bleivergiftung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

von

Ernst Erlenmeyer,

approb. Arzt

aus Bendorf a. Rh.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

Bonn,

Carl Georgi, Universitäts-Buchdruckerei und Verlag.

1911.

Referent:
Prof. Dr. Straub, Freiburg i. Br.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.)

Meinen Eltern

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543126_0090

Einleitung.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den quantitativen Verhältnissen der chronischen Bleivergiftung. Sie sieht ihre Aufgabe nicht in Einzelfeststellungen wie etwa der tötlichen Dosis, der von einem bleikranken Organismus ausgeschiedenen Bleimenge usw. usw., sondern sie möchte alle diese Tatsachen und die aus eigenen Versuchen gewonnenen Resultate zu einer Bilanz der Bleivergiftung zusammenfassen. Es soll mit anderen Worten das Blei bei seinem Durchgang durch den Organismus, was zugeführte, was ausgeführte Menge, was Verteilung, was Retention angeht, quantitativ verfolgt werden. Als Endwert eines solchen Bilanzierungsversuches ergäbe sich dann, was man wirksame Menge nennen könnte und deren quantitativer Wert.

Die Hauptschwierigkeit, diese Frage experimentell zu lösen, liegt in der Bestimmung der tatsächlich resorbierten und in die Zirkulation des Körpers eintretenden Bleimenge. Wenn wir z. B. die Angabe finden, dass als tötliche Dosis bei stomachaler Zufuhr mehr als das 100fache gegeben werden muss als bei intravenöser Darreichung, so ist klar, dass auf dem stomachalen Weg ein erheblicher Teil der Substanz nicht zur Wirkung kommt, sehr wahrscheinlich also gar nicht resorbiert wird. Mit solchen Angaben ist also für einen Bilanzversuch in unserem Sinne ohne

weitere Bestimmungen oder Umrechnungen nichts anzufangen.

Prof. Straub hat nun einen Kunstgriff gefunden, der die Frage nach der tatsächlich resorbierten Bleimenge mit wünschenswerter Genauigkeit zu bestimmen erlaubt. Man bringt den Tieren die beabsichtigte Bleimenge in Form eines wasserunlöslichen Salzes subkutan bei und bestimmt nach dem Tode das an der Injektionsstelle noch vorhandene Blei. Die Differenz ergibt die tatsächlich resorbierte, vom Körper mit seinen eigenen Mitteln in Lösung gebrachte Menge. Aber noch andere Vorteile hat dieser Kunstgriff. Wir erzielen nämlich auf diese Art chronische Bleivergiftung mit Mengen, die absolut sehr gering und im Vergleich mit Bleidosen, die bisher von anderer Seite zur Erzeugung chronischer Bleivergiftung benutzt wurden, bei weitem die kleinsten sind. Ich bin daher der Ansicht, dass die bei unseren Versuchen mittels dieser Methode als tatsächlich resorbiert bestimmte Bleimenge die minimal tötliche ist. Ein sicherer Beweis hierfür, falls es überhaupt auf die Menge ankommt, wird sich erst dann erbringen lassen, wenn sich für die „wirksame Menge“ ein bestimmter Wert ergeben hat.

Sicherlich liegt in dieser Versuchsanordnung der Vorteil, dass eine gewisse Ähnlichkeit unserer Versuchsbedingungen mit denen der Praxis erreicht ist. Diese Übereinstimmung, die in der langdauernden Aufnahme minimaler Bleimengen liegt, erlaubt es uns, die durch unsere Experimente gewonnenen Zahlen mit entsprechenden Werten von Fällen chronischer Bleivergiftung des Menschen ohne weiteres zu vergleichen.

Erst nachdem es mittels dieses Kunstgriffes möglich war, die resorbierte Menge mit Sicherheit zu be-

stimmen, konnte die Frage nach der tatsächlich wirksamen Menge diskutiert werden. Über das Verhältnis der wirksamen Menge zur resorbierten scheinen a priori zwei Auffassungen denkbar. Die eine Auffassung sieht in jeder auch noch so kleinen Bleimenge, die vom Körper aufgenommen und meist auch bald wieder ausgeschieden wird, ein den Organismus krank machendes Agens. Werden dauernd solche kleinsten Bleimengen aufgenommen und wieder ausgeschieden, sodass gewissermassen ein minimaler Bleistrom den Körper durchfliesst, so ist der Eintritt der ersten Krankheitssymptome und schliesslich auch der Exitus nur eine Frage der Zeit. Die Stärke des Bleistromes ist von ganz untergeordneter Bedeutung, desgl. eine unter Umständen eintretende Retention, bei der das Metall irgendwo im Körper in unschädlicher Form abgelagert wird, etwa wie wir es bei der Argyrosis der Silbervergiftung sehen oder wie es neuerdings vom Kupfer nachgewiesen wurde, das sich in fast allen Organen des Erwachsenen, vor allem der Leber, findet. Nach dieser Auffassung würde das „fliessende“ Blei etwa in der Art eines negativen Katalysators wirken.

Dieser „qualitativen“ Auffassung steht die „quantitative“ gegenüber, die resorbierte und wirksame Menge nicht gleich setzt, sondern von der resorbierten die auf irgend einem Weg ausgeschiedene Menge als wirkungslos abzieht und erst durch diese Differenz die tatsächlich wirksame Bleimenge erhält. Für den Gesichtspunkt der Bleivergiftung hängt dann der Zustand des Organismus von dem Wert dieser Differenz (resorbierte — ausgeschiedene Menge) ab. Solange dieser Wert gleich Null ist, solange also die resorbierte Menge immer wieder ausgeschieden wird, kommt es überhaupt nicht zur Erkrankung, auch wenn dieser

Zustand lange Zeit hindurch besteht. Sowie aber diese Differenz einen positiven Wert bekommt, sowie also mehr zu- als ausgeführt wird, zeigen sich, sobald die jetzt ständig wachsende Bleikonzentration einen bestimmten Wert erlangt, die ersten Krankheitssymptome und tritt, sobald ein noch höherer Konzentrationsgrad erreicht ist, der Exitus ein. Nach dieser „quantitativen" Auffassung ist also das retinierte Blei, bzw. die Bleikonzentration des Organismus der entscheidende Faktor, während die „qualitative" Auffassung ihn in der Zeitdauer des Bleistromes sieht.

Ich hoffe im Laufe dieser Arbeit zeigen zu können, dass die „quantitative" Auffassung die richtige ist. Um den Ausdruck „wirksame Menge", deren begrifflicher Inhalt sich also erst aus dieser Arbeit ergeben soll, zu vermeiden, will ich die Differenz resorbierte Menge — ausgeschiedene als retinierte Menge bezeichnen.

Da der Gedanke nahe lag, dass die Vergiftung mit einem Schwermetall auf die Verteilung und die Mengenverhältnisse des physiologischen Schwermetalles, des Eisens, einwirken könnte, wurden in den Organen der Versuchstiere neben den Blei- auch Eisenbestimmungen gemacht.

Literatur.

Die in der Literatur sich findenden quantitativen Daten über Bleivergiftung sind, wie oben ausgeführt, für einen Bilanzierungsversuch in unserem Sinne nicht ohne weiteres brauchbar. Für eine Reihe von Einzelfragen aber finden wir mannigfache Angaben.

Zuführung und tötliche Dosis.

Wie oben schon angedeutet, unterliegen die Werte für die tötliche Dosis je nach Form und Weg ihrer Zuführung starken Schwankungen. Über die Aufnahme des Metalls durch Haut und Lungen liegen Angaben von Zanardi[1]) vor. Er glaubt, dass unlösliche Bleiverbindungen durch den Schweiss, vor allem dessen Kochsalz in lösliche Verbindungen übergeführt werden. In den Lungen soll Blei, das in feinster Verteilung hereingebracht wird, zu Hydroxyd und Carbonat werden und als ClNa-Doppelsalz ins Blut gelangen.

Dass der Schweiss in umgekehrter Richtung als Bleitransporteur, sogar eine im Vergleich zu den anderen Ausfuhrwegen ganz bedeutende Rolle spielen kann,

---

1) Zanardy, Boll. farmac. Mag. Ling 1896 cit. n. Maly J. B. 26. 378.

geht aus einer Untersuchung Disselhorsts[1]) hervor. Er fand nach innerlicher Darreichung von Plumb. aceticum im Schweisse der betreffenden Versuchsperson 0,2—0,3 mg Blei in 100 ccm.

P. Schmidt[2]) erwähnt, dass in dem Wasser, in dem ein Schriftsetzer sich nach 5stündiger Arbeit die Hände wusch, 4 mg Pb. gefunden wurden und dass de Vooys unter ähnlichen Verhältnissen 6—14 mg Pb. feststellen konnte; wieviel Blei aber nun an den Händen noch haftete und wieviel zur Lösung und Resorption kam, lässt sich aus diesen Angaben in keiner Weise erschliessen. Diese beiden Wege harren also noch der genaueren Erforschung.

Auf dem stomachalen Weg sind es vor allem die bleihaltigen Leitungswässer, die zu Vergiftungen führen. Obwohl die Zahl der so entstandenen Vergiftungen eine recht beträchtliche ist, obwohl in der Literatur über viele Tausende solcher Fälle berichtet ist, habe ich nur einen einzigen Fall dieser Art ausfindig machen können, der die Frage nach dem Wieviel einigermassen zu beantworten gestattet. P. Schmidt (l. c.) berichtet von einem Patienten, der zwei Jahre lang täglich 2½ Liter Wasser trank, das 2,9 mg Pb. im Liter enthielt. Dann erkrankte er und nahm ärztliche Hilfe in Anspruch. Die Diagnose wurde aber erst ein halbes Jahr später gestellt und dann erst der Genuss des bleihaltigen Wassers abgestellt. Zu dieser Zeit befand sich der Patient — ich entnehme diese und die folgenden Angaben einer persönlichen Mitteilung des Verfassers — in einem Zustand bedenklicher Kachexie. Er erholte sich dann wieder im Lauf

1) Disselhorst: Berl. klin. Wochenschr. 45. Nr. 30.
2) P. Schmidt: Arch. f. Hygiene 63. Band. S. 1—23.

des folgenden Jahres bis auf eine gewisse Schwäche in den Fingern und zuweilen auftretende rheumatische Schulterschmerzen. Das Gewicht des Patienten beträgt 65—70 kg.

Wenn wir diesen Fall mit unseren eigenen Versuchen vergleichen wollen, müssen wir ihn gewissermassen erst auf das Masssystem unserer Versuche umrechnen. Eine solche Berechnung ist sehr einfach, wenn wir uns auf den Boden der „qualitativen" Auffassung stellen. Für diese ist ja die Zeitdauer die einzige Grösse, die den Krankheitsverlauf beherrscht. Ihren tatsächlichen Wert können wir aus P. Schmidts Mitteilungen mit einer gewissen Annäherung auf indirektem Wege ermitteln. Der Verfasser berichtet, dass der Patient nach $2^1/_2$ Jahren der täglichen Bleiaufnahme einen schwer kranken, vor allem stark kachektischen Eindruck gemacht habe. Wenn wir annehmen, dass die Erkrankung dann bei einer Dauer von etwa 3 Jahren zum Tode geführt hätte, werden wir in diesem Wert annähernd die zum Tode führende Zeitdauer erblicken können. Vergleichen wir diese Zahl mit den 60 Tagen Krankheitsdauer meiner Tierversuche, so lässt sich zwischen ihnen auch nicht die entfernteste Beziehung auffinden. Die „qualitative" Auffassung versagt also bei dem Versuch, den Fall P. Schmidt und meine Tierversuche auf ein allgemeineres Prinzip zurückzuführen.

Ganz anders verhält sich die „quantitative" Auffassung. Um auf ihrem Boden einen solchen Vergleich anzustellen, gebrauchen wir noch einige andere Daten. Zunächst müssen alle Bleiwerte auf die Einheit des Körpergewichts berechnet werden. Als Körpergewicht für die Kranksheitsdauer nehme ich entsprechend dem stark kachektischen Zustand des Patienten einen Mittel-

wert von 60 kg an. Die Formel der tötlichen Erkrankung lautete dann: 132 mg Pb. in drei Jahren. Das wäre die absolute vom Körper pro kg Gewicht aufgenommene Menge. Ob diese Menge vollständig resorbiert wird oder zu einem mehr oder weniger grossen Teil nur das Darmrohr passiert, ist vom Standpunkt der „quantitativen" Auffassung aus gleichgültig. Hier interessiert uns nur die retinierte Menge, die wir in diesem Fall als Differenz der dem Körper überhaupt einverleibten Bleimenge und der ausgeschiedenen Menge bestimmen. Wir haben ja in diesem Fall, wo es sich um die tägliche Zufuhr minimaler Mengen handelt, mit einem Modus zu tun, der in unseren Tierversuchen seine Parallele nicht in der Injektion des Bleisalzes unter die Haut des Versuchstieres hat, sondern in der kontinuierlichen Abgabe minimaler Bleimengen an den Körper, wie es von Seiten des subkutanen Bleidepots aus geschieht.

Zur Bestimmung der ausgeschiedenen Bleimenge machen wir folgende Überlegung: Es heisst in den Angaben von P. Schmidt, dass es nach der Diagnosenstellung und Sistierung der Bleizufuhr noch ein Jahr gedauert habe, bis der Patient seine frühere Gesundheit bis auf einige Schwächen wiedererlangt hatte. In den $2^1/_2$ Jahren der tatsächlichen Erkrankung nahm der Patient insgesamt 6,5 gr Pb. auf. Annähernd diese Menge, etwa 6,0, wurden dann wohl in den $3^1/_2$ Jahren Krankheits- und Rekonvaleszentenzeit ausgeschieden. Das macht eine Ausscheidung von 0,0047 gr pro die. Die pro Tag retinierte Menge beträgt dann 0,0025 gr und für die 3 Jahre, die wir ja als tötliche Zeit angenommen hatten, macht das 2,74 gr für das Gesamtgewicht, und 0,046 gr pro Kilo Körpergewicht. Für ein letales Körpergewicht von 55 kg

wäre dann die tötliche Konzentration 1 : 20 000. Beistehende Tabelle gibt diese Daten in übersichtlicher Anordnung.

Chronische Bleivergiftung.

(Fall P. Schmidt.)

Dauer der Erkrankung $2^1/_2$ Jahre.
Dauer der Erkrankung bis zum Tode geschätzt **auf 3 Jahre.**

Anfangsgewicht: **65 kg.**
Gewicht beim Exitus: **55 kg** (geschätzt).
Mittelgewicht: **60 kg.**

Per os aufgenommene Bleimenge p. d. 7,25 mg
Ausgeschiedene „ „ 4,7 „ (berechnet).
Retinierte „ „ 2,55 „

Gewicht	Bis zum Tode (3 Jahre) wurden		Retinierte Menge	
	aufgenommen gr	ausgeschieden gr	bis zum Tode gr	pro die gr
60 kg	7,94	5,15	2,79	0,0026
1 kg	0,132	0,086	**0,046**	0,00004

Bleikonzentration beim Tode **1 : 20 000.**

Die durch diese Überschlags-Rechnung gewonnenen Zahlen stimmen z. T. mit den aus unseren eigenen Experimenten erhaltenen auffallend überein. Ich betone nochmals, dass diese Überschlags-Rechnung auf der „quantitativen" Auffassung über die Wirkungsweise des Bleis aufgebaut ist.

Auf einem völlig anderen Wege gelangen wir zu einem ähnlichen Zahlenwert für die tötliche Konzentration. L. Hugouneuq[1]) veröffentlicht die von Blyth gemachten Analysen von einigen Organen eines an chronischer Bleivergiftung gestorbenen Menschen. Es sind das Dickdarm mit Inhalt, Dünndarm, Gehirn und Leber. Da der Darm als Ausscheidungsorgan, das Gehirn aus einem noch nicht recht einzusehenden Grund eine besondere Rolle bei der Bleivergiftung spielt, die Leber aber bei der Verteilung des Bleis, wie wir später noch genauer ausführen werden, keine Besonderheiten zu zeigen scheint, können wir die bei ihr gefundenen Bleiwerte auf den ganzen Körper übertragen. Blyth fand nun in der Leber des an Bleivergiftung Gestorbenen 0,050 gr Blei. Das Gewicht der menschlichen Leber beträgt im Durchschnitt 1500 gr, zeigt aber von diesem Mittelwert nach beiden Seiten hin starke Abweichungen. Da das an Bleivergiftung gestorbene Individuum ohne Zweifel stark kachektisch war, dürfen wir mit einiger Wahrscheinlichkeit sein Lebergewicht mit 1100 gr ansetzen. Das gäbe dann eine tötliche Bleikonzentration von 1 : 22 000. Dieser Wert stimmt mit dem aus dem Fall Schmidt auf einem ganz anderen Wege gewonnenen auffallend überein. Wir werden später bei den Analysen unserer eigenen Tierversuche ganz ähnliche Werte für die tötliche Konzentration finden. Ich weise wiederum darauf hin, dass die Berechnung der tötlichen Konzentration nur vom Standpunkt der „quantitativen“ Auffassung aus möglich ist. Die „qualitative“ Anschauung findet an den Angaben über diesen Fall überhaupt keinen Angriffspunkt für eine diskutierende Betrachtung.

1) Hugouneuq, Journ. Pharm. Chim. (6) 8, 529—530; zitiert n. Chem. Centralblatt 70. I. S. 538.

Alle übrigen Literaturangaben über tötliche Bleidosen beziehen sich auf Tierversuche. Die reichste Ausbeute an solchen Daten erhalten wir aus einer Arbeit von O. Dauwe[1]). Er hat die Frage nach der dosis let. min. durch Experimente am Frosch, Kaninchen und Hund studiert. Da Pflanzenfresser eine bedeutend höhere Widerstandsfähigkeit gegen Blei zeigen wie Fleischfresser, wie aus allen Literaturangaben hervorgeht und wie es unsere eigenen Versuche an Kaninchen bestätigen, so möchte ich nur auf die Daten seiner Hundeexperimente eingehen. Dauwes Zahlen haben für uns besonderes Interesse. Einmal erlauben sie die Wirkung des Bleisalzes in ihrer Abhängigkeit von der zugeführten Menge genauer zu studieren und zweitens geben sie uns eine Vorstellung von dem wechselseitigen Verhältnis der im Experiment am häufigsten benutzten Zuführungswege, dem stomachalen, subkutanen und intravenösen.

Dauwe hat für jeden dieser Zuführungswege eine Versuchsserie ausgeführt. In jeder Serie wurde durch allmähliche Steigerung der zugeführten Bleimenge die dosis let. min. bestimmt und dann noch sieben weiteren Hunden immer grössere Bleidosen beigebracht. Er erhielt so Überlebungszeiten, die eine bestimmte mathematische Abhängigkeit von den zugeführten Bleimengen zeigen. Betrachtet man die von ihm auf diese Weise gefundenen Zahlenpaare, also die immer auf 1000 gr Körpergewicht bezogene Bleimenge und die zugehörige Überlebungszeit, so sieht man, dass einige davon ganz aus der Reihe herausfallen. Er erhält z. B. in der stoma-

---

1) O. Dauve. Arch. internat. pharmacodyn. et therapie 1907. 17. Band S. 387—443.

chalen Reihe die Überlebungszeit von sechs Tagen zweimal. Der zugehörige Bleiwert beträgt einmal 0,045 gr und das zweite Mal 0,96 gr, also etwa das 20fache des ersten. Da die übrigen Werte in den Zehnteln und Einern liegen, so ist der erste Wert offenbar unrichtig. Vermutlich ist er durch irgend eine interkurrente Erkrankung des Tieres oder Komplikation im Verlauf der Bleierkrankung entstanden. Meist finden wir dann auch bei Dauwe eine kurze Notiz, die diese Vermutung bestätigt. Diese Werte sind deshalb unbrauchbar. Trägt man nun die normalen Wertepaare in ein Koordinatensystem ein, sodass von dessen Nullpunkt aus die Bleiwerte auf der x-Achse, die Überlebungszeiten auf der y-Achse ansteigen, so erhält man eine Kurve, die in ihrem Mittelstück fast genau eine grade Linie darstellt und deren unteres Ende sich der x-Achse asymptotisch nähert. Für diese letzte Strecke sind einige Wertepaare vorhanden, die diesen Verlauf als sicher erscheinen lassen. Für das obere Ende der Kurve, also die hohen Überlebungszahlen und kleinen Bleiwerte fehlen von bestimmten Punkten an entsprechende Wertepaare. Diese Punkte sind bestimmt durch die dosis let. min. Kleinere Dosen als diese Grenzdosen haben eben als Überlebungszeit keinen endlichen Wert mehr ergeben. Wir erhalten also Kurven, die die x-Achse in der Unendlichkeit schneiden; d. h. für unendlich grosse Bleiwerte erhalten wir die Überlebungszeit o. Die Kurve erhebt sich dann ganz allmählich über die x-Achse, steigt, wie die intravenösen Zahlenwerte besonders deutlich zeigen, etwa zwischen drei und sieben Tagen Überlebungszeit in einem parabelähnlichen Bogen allmählich an und bildet dann eine ziemlich steil ansteigende Grade, die plötzlich — eben bei der dosis

let. min. — abbricht. Theoretisch liesse sie sich weiterverfolgen, denn zu Bleidosen, die kleiner sind als die dosis let. min., gehören unendlich grosse Überlebungszeiten, praktisch endet sie an einem bestimmten Punkt. Mit anderen Worten heisst das: die Versuchsbedingungen, unter denen Dauwe diese Zahlen gewonnen hat, führen nie zu einer chronischen Bleivergiftung, und die vorliegende Kurve gilt nur für die akute Bleivergiftung. Beachtenswert ist noch die verschiedene Lage des der dosis let. min. entsprechenden Punktes bei den drei verschiedenen Zufuhrwegen. Bei intravenöser Applikation des Metalls liegt er bei 11, bei subkutaner bei 28, und bei stomachaler bei 35 Tagen. Dies ist kein willkürliches Versuchsresultat, denn Dauwe hat, wie erwähnt, bei seinen Versuchsserien stets mit nichtletalen Dosen begonnen.

Wir sprachen davon, dass die Dauwe'schen Zahlen auch für das wechselseitige Verhältnis von intravenöser, subkutaner und stomachaler Zufuhr Bedeutung haben. Da wir durch die Konstruktion der Kurven für jeden Zeitwert den entsprechenden Bleiwert erhalten haben, ist es möglich, die drei Zufuhrwege dadurch zu vergleichen, dass wir aus den drei Kurven die Bleiwerte für ein und dieselbe Überlebungszeit entnehmen und diese vergleichen. Es zeigt sich dann, dass deren Verhältnis bei verschiedenen Überlebungszeiten nicht gleich bleibt, sondern sich mit einer gewissen Regelmässigkeit ändert. Die Kurven verlaufen also nicht parallel. Will man also eine Umrechnung von Werten der einen Zufuhrart in solche einer anderen vornehmen, muss man die gewünschten Zahlen direkt in den Kurven ablesen. Allgemein gültige Verhältniszahlen gibt es eben nicht. Die auf Grund der Dauwe'schen Zahlen konstruierten

Kurven gelten für neutrales Bleiacetat. Ob ihre Beziehungen zueinander auch für andere Bleisalze gültig sind, müsste erst untersucht werden.

Die Tabelle enthält in drei Reihen die Dauwe'schen Zahlen auf Blei berechnet. Die Zahlenpaare, die zur Konstruktion der Kurven benutzt wurden, sind **fett gedruckt.** Wenn sich für eine Überlebungszeit zwei Bleiwerte finden, wurde, wenn diese annähernd übereinstimmen, das Mittel genommen.

Tabelle verschiedener tötlicher Dosen und zugehöriger Überlebungszeiten nach O. Dauwe.

Intravenös		Subkutan		Stomachal	
Pb. in gr	Tage	Pb. in gr	Tage	Pb. in gr	Tage
0,0057	**11**	0,051	6	0,045	6
0,0064	**9**	**0,064**	**28**	0,19	11
0,013	**7**	**0,13**	**23**	0,32	9
0,019	2	0,22	8	**0,48**	**35**
0,02	**4**	**0,32**	**4**	**0,51**	**28**
0,032	14	0,64	8	**0,64**	**28**
0,064	**4 Std.**	**0,96**	**26 Std.**	**0,96**	**6**
0,011	**4 Std.**	**1,28**	**30 Std.**	**1,28**	**3**

Dauwes dos. let. min. für intravenöse Zufuhr findet in gewisser Weise eine Bestätigung durch Harnacks Versuche. Harnack[1]) wollte die Allgemeinwirkung einer akuten Bleivergiftung studieren. Er sagte sich, was man im allgemeinen akute Metallvergiftung nennt, ist gar keine allgemeine Erkrankung, sondern nur eine lokale Ätzwirkung, die allerdings,

1) E. Harnack. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. IX. 1878 S. 152—225.

wenn die örtliche Zerstörung stark genug ist, zum Tode führen kann. Ob dabei die Wirkung, die ja auf einer Reaktion zwischen dem Metallsalz und dem Körpereiweiss beruht, ganz auf Rechnung des Metalls, oder zu einem mehr oder weniger grossen Teil auf Rechnung der Säure, mit der zusammen das Metall das Salz bildet, zu setzen ist, ist ungewiss. Harnack stellte deshalb eine Bleiverbindung her, die auch in erheblicher Konzentration Eiweiss nicht fällt, auch nicht bei intravenöser Injektion. Es ist dies essigsaures Bleitriäthyl. Wird diese Substanz intravenös gegeben, so wirkt sie zunächst ziemlich stark narkotisch, so stark z. B. bei Kaninchen, dass diese bei irgend wie erheblicher Menge stets der Narkose erlagen. Wird dieses Stadium aber z. B. bei Hund und Katze überstanden, so folgt ihm ein symptomenfreies Zwischenstadium und dann erst beginnt nach einigen Stunden die eigentliche Bleiwirkung, deren Bild durch cerebrale Symptome beherrscht wird. Ausserordentlich heftigen Reizen scheint nach Harnacks Schilderungen das Gehirn ausgesetzt zu sein, vor allem Kleinhirn und Mittelhirn. Aber auch Darmerscheinungen, Kolik und Durchfälle, und Nervenlähmungen im Bereich der Extremitäten fehlen nicht. Unter diesen Symptomen, die sich zu immer heftigeren Ausbrüchen summieren, oder wenigstens unvermindert fortbestehen, tritt dann der Exitus ein.

Stellen wir diesem Bild der Harnack'schen akuten Bleitriäthylvergiftung die Beobachtungen gegenüber, wie Dauwe sie in einer Schlussbetrachtung zusammenfasst. Er schildert, wie sich 1—2 Stunden nach der intravenösen Injektion meist eine Schwäche der Hinterbeine bemerkbar macht, die häufig bis zu völliger Lähmung fortschreitet, erwähnt, dass auch

ab und zu Krämpfe in den vorderen oder hinteren Extremitäten auftreten, dass aber im allgemeinen diese Symytome nur 10—15 Minuten dauern. Dann gehen seine Tiere ohne jede weitere Erscheinung langsam ein. Er hebt besonders hervor, dass alle diese Symptome unregelmässig auftreten und keine Abhängigkeit von der Grösse der Dosis zeigen. Die Verschiedenheit zwischen den Harnack'schen und Dauwe'schen Versuchen in symptomatologischer Hinsicht ist erheblich. Eine Erklärung für das Überwiegen der cerebralen Erscheinungen in den Harnack'schen Versuchen scheint in der stark narkotischen Wirkung des Bleitriäthyls zu liegen. Diese Wirkung ist, wie man mit viel Wahrscheinlichkeit annehmen kann, bedingt durch die drei Äthylgruppen. Dieser Kohlenwasserstoffrest hat wie alle Kohlenwasserstoffe neurotropen Charakter. Mittels dieser Gruppe wird, so kann man weiterschliessen, die Verteilung des Bleitriäthyls im Körper zu Gunsten des Gehirns verschoben. Das Gehirn erhält mehr. Das erste Stadium der Bleivergiftung, das narkotische, können wir dann als Wirkung der Kohlenwasserstoffgruppe auffassen und erst im dritten Stadium, dem eigentlichen „Bleistadium", entfaltet das Metall, das auf diese Weise im Gehirn angehäuft wurde, seine Wirkung. Trotz dieser Verschiedenheit des Krankheitsbildes geben beide Autoren fast dieselbe dosis let. min. für intravenöse Zufuhr an. Die Dauwe'sche Zahl ist 5,7 mg, die Harnack'sche im Mittel 5,2 mg Pb. Dagegen stimmen die Überlebungszeiten nicht überein. Nach 5,7 mg Blei, intravenös injiziert, lebten die Dauwe'schen Hunde noch 11 Tage, während Harnack in der Krankengeschichte eines Hundes, die er für typisch erklärt, noch nicht 24 Std. Überlebungszeit angibt.

Ob hierin nur ein Zufall zu sehen ist, besonders wenn man an die abweichenden Verteilungsbedingungen in den Harnack'schen Versuchen denkt, oder ob die Vorstellung zulässig ist, dass diese Zahlenwerte die absolute Menge der tatsächlich wirksamen und eben noch zum Tode führenden Bleimenge darstellen, wobei die Verschiedenheit der Überlebungszeiten nur der Ausdruck der verschiedenen Löslichkeit i. e. Anhäufungsgeschwindigkeit wäre, ist schwierig zu entscheiden. Nur der Schluss ist ohne weiteres aus diesen Tatsachen zu ziehen, dass die Form, in der wir das Blei dem Körper einverleiben, eine ganz bedeutende Rolle spielt.

Form der Bleiverbindung.

Gärtner[1]) untersuchte die Frage, ob die aus Lot hergestellten Puppenservice gesundheitsschädlich sind. Zu dem Zweck verfütterte er in wenigen Wochen an Meerschweinchen, Hühner und Kaninchen Hartblei, Bleiweiss und Bleioxyd in Gesamtmengen von 0,27—0,39 gr. Keins seiner Tiere starb, im Gegenteil alle zeigten z. T. erhebliche Gewichtszunahme. Das ist durchaus verständlich, wenn wir berücksichtigen, dass Dauwe bei stomachaler Zufuhr von Bleiacetat als dos. let. min. 0,48 gr Pb. pro kg Körpergewicht fand, und dass Gärtners Tiere, mit Ausnahme wohl der Meerschweinchen, sicher mehr als 1 kg Körpergewicht hatten und ausserdem Bleiverbindungen benutzt wurden, die sicher schwerer löslich sind als Bleiacetat. Dazu kommt noch, dass die Versuche an Pflanzenfressern und körnerfressenden Vögeln gemacht wurden.

---

1) Gärtner, Vierteljahresschrift f. gerichtl. Medizin u. öffentl. Sanitätswesen. 1910. 40. Band. 3. Heft.

Wie verschieden sich Pflanzenfresser und Fleischfresser Bleiverbindungen gegenüber verhalten, soll an einem Beispiel aus der Dauwe'schen Arbeit (l. c.) gezeigt werden.

Wir sehen, dass bei Dauwes Hundeversuchen die Überlebungszeiten in ganz bestimmter Abhängigkeit von den zugeführten Bleidosen standen. Bei Kaninchen ist dies nicht der Fall. Bei intravenöser Zufuhr z. B. erhielt Dauwe bei 0,05 gr Bleiacetat zwei Tage, bei 0,06 drei Tage und bei 0,07 zwei Tage Überlebungszeit. Dauwe selbst macht auf diesen Unterschied aufmerksam.

Danach scheint es durchaus nicht angängig, Versuche an Pflanzenfressern auf Fleischfresser, zu denen in diesem Sinn auch der Mensch zu rechnen ist, zu übertragen.

Mehr der Kuriosität halber sei hier ein Versuch Lehmanns[1]) erwähnt, den er an einer Ziege von 6 kg Gewicht ausführte. Lehmann wollte die Giftigkeit der Bleifarben untersuchen, unter denen das Bleichromat eine bedeutende Rolle spielt. Die Ziege erhielt 91 Tage lang täglich 0,6 Bleichromat mit dem Futter. Während dieser Bleifütterung stieg ihr Gewicht auf 7 kg. Dabei befand sie sich völlig wohl, auch im nächsten halben Jahr noch. Auch aus Lehmanns Versuchen an Hunden und Katzen ergeben sich für unsere engere Fragestellung keine neuen Gesichtspunkte. Die Tiere erhielten mit dem Futter z. T. sehr grosse Mengen in täglichen Dosen, die Hunde an Chromat in Summa 4,0, 38,3, 33,2 und 16,0 gr, zwei Katzen an Chromat 8,4 und 7,8, eine Katze an Sulfat 9,8, eine andere an Chlorid ungefähr 1,4 gr. Die Überlebungszeiten wechselten sehr; bei den 4-Chromat-Hunden betrugen sie 5, 35, 73, 19 Tage, bei den Chromat-Katzen 85 und 24 Tage, bei der Sulfat-Katze

1) Lehmann, Archiv f. Hygiene 16. Band S. 315.

38 Tage und der Chlorid-Katze mit der relativ kleinen Bleidosis von 1,4 gr 22 Tage. Diese Unregelmässigkeit erklärt sich vom Standpunkt der „quantitativen“ Auffassung aus wohl aus den Magen-Darmstörungen, an denen fast alle Tiere litten, wie auch die Sektionen bestätigten. Diese Störungen bedingen eine fortwährende Änderung der Resorptionsverhältnisse im Darm, wodurch die Gleichheit der Versuchsbedingungen immer wieder durchbrochen wird. Aus diesen Versuchen scheint hervorzugehen, dass Bleichromat wie -sulfat nur in kleinen Mengen resorbiert wird, während das Chlorid bedeutend löslicher zu sein scheint. Bei der Chloridkatze wurden schon am 6. Tag die ersten Innervationsstörungen und am 9. Tag der erste Krampfanfall beobachtet. Doch ist auch dieser Versuch nicht einwandfrei, da das Tier ebenfalls an Magen-Darmstörungen litt.

Blum[1]) hat die Löslichkeit und Wirkung verschiedener Bleisalze untersucht, sowohl im Tierexperiment — leider an Kaninchen — wie in vitro, in dem er die Löslichkeit verschiedener Bleisalze in Salzsäure von Magensaftkonzentration mit und ohne Peptonzusatz bestimmte. Er untersuchte Bleiacetat, Bleisulfid, Bleioxyd, Bleicarbonat und Bleijodid. Er gibt an, dass 100 ccm einer 2‰ Salzsäurelösung von Bleioxyd 0,41 gr Pb. und von Bleisulfid unter denselben Verhältnissen 0,0055 gr Pb. zu lösen vermögen. Setzte er der Salzsäure Witte-Pepton zu bis zum Verschwinden der Reaktion auf freie Salzsäure, so wurden von dem PbO nur 0,1 gr, von dem Sulfid nur minimale Spuren gelöst. Bleiacetat gibt in vitro mit Witte-Peptonlösung einen Niederschlag, der auf Salzsäurezusatz sich wieder löst. Bleijodid wird nach Blum bei subkutaner Dar-

1) Blum, Wiener Med. Wochenschr. 54. Jhrg. Nr. 13.

reichung in basisches Carbonat verwandelt, ebenso Bleioxyd. Ein Kaninchen, das Bleicarbonat subkutan erhielt, schied in 25 Überlebungstagen recht erhebliche Mengen durch den Darm aus, nämlich 76,5%, ein anderes Kaninchen, dem Bleijodid in einer Gelatinekapsel subkutan beigebracht war, in derselben Überlebungszeit 13%, und wenn man die im Magen-Darminhalt gefundene Bleimenge noch dazurechnet, 23%.

Diese Versuche an Kaninchen illustrieren wieder aufs deutlichste die verschiedene Reaktionsweise des Pflanzen- und Fleischfressers gegenüber Blei. Bei unseren Versuchen an Katzen, denen Bleicarbonat subkutan gegeben wurde, fanden wir in den Faeces immer nur Spuren von Blei.

Die Löslichkeitserhöhung durch die Magensäure und die Erniedrigung durch Eiweisstoffe wurde durch Versuche mit dem Magensaft von Menschen von Thomason[1]) bestätigt.

Löslichkeitstabelle für Lettermetall nach Beythien.

Zu 500 ccm Magensaft wurde zugesetzt:	Es gingen in Lösung in **4 Std.** mg	in **12 Std.** mg
0,2 HCl	2,5	5,0
0,2 HCl 0,2 Essigsäure	2,9	5,8
0,2 HCl 0,2 Milchsäure	3,0	8,2
0,2 HCl 0,7 Essigsäure	4,0	12,4

1) Thomason, Sprechsaal 43, S. 325–327, zitiert n. Chem. Zeitg. 1910. Bd. 2 Nr. 5 S. 328.

Den Einfluss des Säuregrades auf die Löslichkeit von metallischem Blei hat Beythien[1]) genauer untersucht. Er liess Magensaft aus Schweinemägen, dem er verschiedene Säuren zusetzte, auf eine Bleilegierung einwirken, wie sie im Letternmetall vorliegt, die also 70—80% Blei enthält. Seine Versuche sind auf S. 24 tabellarisch dargestellt.

Diese Versuche entsprechen etwa den Verhältnissen, wie wir sie bei Setzern und ähnlichen Arbeitern finden, bei denen kleine Mengen des Metalls an den Fingern haften bleiben und durch diese zum Mund geführt werden, oder wo das Metall direkt als Staub in den Mund gelangt und verschluckt wird. Die Mengen, die also auch von dieser sicher recht schwer löslichen Substanz in Lösung gehen können, sind, wenn man mit Pfaundler[2]) die Gesamtmenge des vom menschlichen Magen täglich sezernierten Magensaftes mit 1500 ccm annimmt, doch recht beträchtliche, wenn sie auch durch die eiweisshaltige Nahrung vielleicht noch eine Verminderung erfahren. Der Einfluss des Säuregehalts, und zwar gleichgültig welche Säure es ist, zeigt sich auch in diesen Versuchen als Löslichkeitserhöhung.

Zanardi[3]) hat sich in seiner Untersuchung über Bleivergiftung auch mit der Frage beschäftigt, in welcher Form das Blei im Körper in Lösung geht. Er glaubt feststellen zu können, dass es sich hier um Doppelsalzbildungen handelt. Neben dem Bleialbuminat, das im Überschuss des Fällungsmittels, also des

1) Beythien, Zeitschr. f. Untersuchung der Nahrungs- und Genussmittel. 1900. Bd. III S. 226.

2) Cohnheim, Physiologie der Verdauung und Ernährung 1908. S. 59.

3) Zanardi l. c.

Eiweisses wieder in Lösung geht und das er an erster Stelle erwähnt, findet er Doppelsalze wie salz- und phosphorsaures Bleinatrium, das heisst salz- oder phosphorsaures Blei, gelöst in Natriumcarbonatlösung, oder schwefelsaures Blei, gelöst in Kochsalzlösung. Er hat ferner untersucht, in welcher Menge sich diese Doppelsalze in der von Hoppe-Seyler angegebenen Lösung der Blutsalze lösen. Er hat gefunden, dass von 1000 ccm einer solchen Blutsalzlösung 6,4 mg Blei als Doppelsalz und, wenn er noch Eiweiss im physiologischen Verhältnis zusetzt, 9,5 mg in Lösung gehalten werden. In Bezug auf den Eiweisszusatz scheint sich also die Blutsalzlösung entgegengesetzt zu verhalten wie der Magensaft. Eiweisszusatz zur Blutsalzlösung vermehrt die Löslichkeit für Blei, Eiweisszusatz zu Magensaftlösung vermindert sie nach den Angaben von Blum und Thomason. Wenn wir die Zanardi'sche Lösungszahl für die eiweisshaltige Blutsalzlösung, also 9,5 mg : 1000, als auch für richtiges Blut gültig betrachten, müssen wir annehmen, dass die Verteilung des Bleis im Blut und im Körper recht verschieden ist. Wir fanden nämlich durch Berechnung des Falles Schmidt und der Analysen von Hugouneuq als maximale (i. e. letale) Konzentration 50 mg auf 1000 gr Körpergewicht. Dass ein solcher Konzentrationsunterschied zwischen Körper und Blut besteht, ist nach den Analysen von Lehmann[1]) höchst unwahrscheinlich. Viel eher ist anzunehmen, dass die Zanardi'sche Blutlösung von der Zusammensetzung des normalen Blutes doch noch erheblich abweicht.

Eine besondere Rarität, die aber für die Chirurgie wohl auch eine gewisse praktische Bedeutung besitzt, möge das Kapitel über Weg und Form der Blei-

1) Lehmann, Z. f. phys. Chemie. Bd. 6. S. 1.

zuführung beschliessen. Küster und Lewin[1]) berichten von einem 30jährigen Patienten, der vor 17 ½ Jahren einen Gewehrschuss ins Knie erhalten hatte. Nachdem die Verletzung, die eine geringe Bewegungsbeschränkung des betr. Kniees zurückgelassen hatte, geheilt war, befand sich der Patient die folgenden Jahre hindurch völlig wohl. Dann entwickelten sich ganz allmählich die Symptome einer chron. Bleivergiftung. Anaemia saturn., Kachexie, Obstipation, Bleisaum, Zittern der Hände wurde beobachtet, der Urin enthielt Blei, aber nie Eiweiss. Man schritt dann zur Entfernung der Kugel. Der Schusskanal wurde aufgemeisselt. Da sah man das Blei in zahlreiche kleine Plättchen und staubförmige Partikelchen zerteilt in Knochen und Periost eingefilzt liegen. Kleinere Häufchen bildeten den Kern eigenartiger, kugeliger, aus Bindegewebe bestehender Gebilde. Der Knochen erschien an den stark verbleiten Teilen auffallend weich. Nach der Operation blieben die Symptome der chronischen Bleivergiftung noch wochenlang bestehen, liessen dann allmählich nach und verschwanden schliesslich völlig. Die Verfasser meinen, dass sowohl die feine Zerteilung des Bleis, wodurch wohl die Berührungsfläche zwischen ihm und dem Körper bedeutend vergrössert wurde, als auch die weiche Beschaffenheit der stark verbleiten Knochenteile diesen seltenen Fall einer teilweisen Resorption einer eingeheilten Gewehrkugel verursacht habe.

Wenn wir zusammenfassen, was bisher über Löslichkeit und Lösungsform gesagt ist, so scheinen sich zwei Reihen von Bleiverbindungen ziemlich scharf

1) Küster und Lewin. Arch. f. klin. Chirurgie. 43. Bd. S. 221. Zit. n. Zentralbl. f. d. med. W. 1893. S. 153.

von einander trennen zu lassen, eine akut wirkende und eine chronisch wirkende. Zu der akuten Reihe gehört vor allem das Harnack'sche Bleitriäthylacetat, das aber, wie wir aus seiner stark narkotischen Wirkung schlossen, abweichende Verteilungsbedingungen besitzt und daher kein reines Bild einer einfachen Bleivergiftung erzeugt; sicher gehört zu dieser Reihe das neutrale Bleiacetat, sicher auch das Bleijodid, wenigstens im Kaninchenversuch bei subkutaner Darreichung, wahrscheinlich auch das Bleichlorid, wie der Katzenversuch mit den früh einsetzenden Symptomen zeigt, wenn auch der Versuch wegen der Magen-Darmstörungen nicht einwandfrei ist. Bleicarbonat verhält sich ganz verschieden je nach Applikationsweise und Tierspezies. Subkutan scheint es bei Pflanzenfressern akute, bei Fleischfressern ausgesprochen chronische Vergiftung zu erzeugen. Innerlich gegeben wird es wohl z. T. ins Chlorid übergeführt und wirkt dann wie dieses. Chromat und Sulfat wirken wohl sicher chronisch, wenn auch einer der Lehmann'schen Hunde schon am fünften Tag einging. Die starken Darmstörungen, die diese Salze machen, verändern eben die Resorptionsbedingungen. Die Symptome, die Lehmann nach diesen Bleisalzen sah, ähneln aber durchaus den von uns als typisch chronisch beobachteten. Bleioxyd gehört wohl sicher mit zur akuten Reihe.

Ein Fall von Vergiftung eines Menschen mit dieser Bleiverbindung ist von Zinn[1]) in der Charité beobachtet worden. Leider ist eine quantitative Berechnung, in der Art wie wir sie für den Fall Schmidt vornahmen, nicht durchzuführen, da die Patientin viel

1) Zinn, Berliner klin. Wochenschr. Jhrg. 99. S. 1093.

erbrach und das Erbrochene nicht untersucht wurde. Vermutlich wurden auch durch die starken Magen-Darmstörungen die Resorptionsverhältnisse verändert, sodass wohl auch das klinische Bild kein ganz reines ist. Immerhin bietet die Krankengeschichte genug Interessantes. Die betreffende Frau hatte im Dunkeln statt Natr. bicarb. einen Teelöffel voll Silberglätte genommen; dies entspricht ungefähr 15 gr PbO + 5 gr Bariumsulfat. Pro kg Körpergewicht macht das, wenn wir das Gewicht der Frau mit 60 kg annehmen, 0,23 gr Pb. Nach D'auwes Angaben ist 0,48 die dosis let. min. für stomachale Zufuhr von Bleiacetat.

Der Verlauf der Erkrankung war folgender: In den ersten Tagen trat häufiges Erbrechen ein, der Urin war sehr dunkel mit rotem Bodensatz, die Kräfte nahmen ab. Am 6. Tage traten die ersten Kolikschmerzen auf. Der Zustand verschlimmerte sich. Am 20. Tag wird die Frau in die Charité gebracht. Es zeigt sich ein ausgesprochener Bleisaum, das Abdomen ist eingezogen, der Puls gespannt, im Urin nichts Pathologisches. Die Frau wird mit Einläufen behandelt, ihr Befinden bessert sich, sie kann am 36. Tag beschwerdefrei entlassen werden. Am 44. Tag tritt nach vorhergegangener Blutung Abort ein, gleichzeitig wieder Kolikanfälle und Erbrechen. In den nächsten Tagen besonders heftige Kolikanfälle. Am 53. Tag wieder in die Charité. Bleisaum weniger deutlich. Urin und Faeces bleifrei, Stuhl angehalten. Am 72. Tag entlassen mit schwachem Bleisaum. Bei einer Nachuntersuchung am 123. Tag ist der Bleisaum völlig verschwunden, die Patientin gesund. Es ist nicht ganz leicht, diesen Fall in unser obiges Schema einzureihen. Auch weiss man nicht, ob eine ganz reine akute Bleivergiftung des Menschen ebenso verläuft wie z. B. bei

den Dauwe'schen Hunden. Ausserdem kommt die Komplikation der Verhältnisse durch die Darmstörungen hinzu. Am ersten erinnert der Fall eigentlich an die Bleichlorid-Katze von Lehmann, bei der auch am 6. Tag die ersten Nervenstörungen und später Koliken auftraten. Die allgemeine Prostration im Beginn der Erkrankung gehört durchaus zum Bilde einer akuten Bleiververgiftung; desgleichen wohl der frühe Bleisaum, der am 20. Tag schon voll entwickelt ist. Als die Patientin am 36. Tag beschwerdefrei entlassen wird, hatte man sicher den Eindruck, als sei die Vergiftung überstanden. Dann begann aber der Prozess von neuem. Ist es jetzt vielleicht eine chronische Vergiftung, die auf die erste folgt? Auch das ist unwahrscheinlich. Eine chron. Bleivergiftung, die so schwere Symptome macht, heilt nicht in einem Monat wieder aus, man denke an den Fall P. Schmidt, der nach Sistierung der Bleizufuhr noch ein Jahr brauchte bis zur fast völligen Genesung. Ausserdem fehlen in dem Zinn'schen Fall Kachexie und periphere Lähmungen völlig. Kurz, wenn wir diesen Fall einreihen wollen, so glaube ich gibts nur eine Entscheidung, nämlich ihn als akute Bleivergiftung zu registrieren. Die Angabe Blums, dass Bleioxyd in erheblicher Menge im Magensaft löslich ist, fände dann durch diesen Fall von Bleivergiftung am Menschen eine Bestätigung.

Über einen ähnlichen Fall von ganz sicherer akuter Bleivergiftung berichtete Schmidt[1]). Eine 30jährige Patientin nahm zur Linderung von Verdauungsstörungen an drei aufeinander folgenden Tagen je eine Messerspitze voll eines weissen Pulvers, das

1) Schmidt, Zentralbl. f. klin. Wissensch. 1891 Nr. 28, zit. nach Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1892 S. 159.

sie für „Natron“ hielt. Die Untersuchung des Pulvers ergab 54,6% Bleiweiss neben Natr. bicarb. und Magn. carb. Wie das Bleiweiss in das Pulver gekommen war, liess sich nicht ermitteln. Die Patientin erhielt also ungefähr 1,5 gr Blei, und wenn wir das Körpergewicht wieder mit 60 kg annehmen, 0,025 gr. Das wäre ungefähr der zwanzigste Teil der von Dauwe festgestellten tötlichen Dosis für stomachale Zufuhr. Kurz nach der Einnahme des Pulvers traten Koliken auf und Druckempfindlichkeit in der Magengegend. Der Zahnfleischrand und zwei Stellen der Wangenschleimhaut, an denen sich tiefe Geschwüre entwickelten, zeigten intensive Schwarzfärbung. Der Urin enthielt Eiweiss und Indikan. Die Erscheinungen gingen bald wieder zurück und nach einigen Wochen war die Patientin wieder völlig hergestellt. Ob die Schwarzfärbung des Zahnfleischrandes als richtiger Bleisaum aufzufassen ist, der durch Ausfällung von zirkulierendem Blei entsteht, scheint hier ungewiss. Eher könnte man daran denken, dass bei der Patientin schon bei der Aufnahme des Bleiweiss eine leichte Stomatitis vorhanden war, deren schwefelhaltige Fäulnisprodukte einen Teil des Bleis bei seinem Durchgang durch den Mund sofort niederschlugen. Auch bei diesem Fall sehen wir also schon ganz früh Koliken auftreten im Gegensatz zu den akuten Vergiftungen bei Tieren, die fast symptomenlos verlaufen.

Verteilung im Organismus.

Bei den Berechnungen, die wir im Lauf dieser Untersuchung machten, gingen wir stets von der Vor-

aussetzung aus, dass die Verteilung des Bleis im Organismus eine gleichmässige ist. Auf welche Tatsachen sich diese Annahme stützt, soll im folgenden gezeigt werden. Hier sind es vor allem die analytischen Arbeiten Lehmanns[1], die sich mit diesem Problem beschäftigen. Nachdem Lehmann genaue Untersuchungen über die Bleibestimmung in Organen mittels Colorimetrie gemacht hatte, untersuchte er fast alle Organe von bleivergifteten Kaninchen auf ihren Bleigehalt. Es waren dies: Leber, Niere, Herz, Lunge, Gehirn, Darm, Muskeln, rechtes os fem., Blut, Harn und Exkremente. Es wurden bei sechs Kaninchen fast alle diese Organe sorgfältig analysiert. Es gelang nicht, bestimmte Unterschiede zwischen den einzelnen Organen zu finden, am meisten scheint noch die Galle, am wenigsten vielleicht Leber und Muskeln zu enthalten. Doch sind diese Unterschiede, wie gesagt, keineswegs sicher.

Analysen menschlicher Leichenteile sind nur wenige gemacht worden. Hugouneuq (l. c.) teilt die von Blyth gemachten Bleibestimmungen an einzelnen Organen einer an chronischer Bleivergiftung gestorbenen Person mit. In der Leber fand er 0,05 gr Pb., im Dickdarm und Inhalt 0,52, im Dünndarm 0,043, in der Lunge, Niere und im Magen nur Spuren, im Herz gar kein Blei und im Gehirn 0,0008 gr.

Ebstein[2]) untersuchte das Gehirn und die Muskeln eines bleikranken Lackierers, der an Nephritis starb. In den Muskeln fand er nichts, im Gehirn unwägbare Spuren.

1) Lehmann, Zeitschr. f. physiol. Chemie 6, 528—536, ebenda 6, 1 u. ff.

2) Ebstein, Virchows Archiv 134, S. 541—552.

Meillère[1]) hat eine grosse Reihe Bleibestimmungen in Organen an Bleivergiftung und aus anderer Ursache gestorbener Personen ausgeführt. Er kommt zu dem Resultat, dass sich Blei fast stets auch in den Organen nicht Bleivergifteter finde und zwar häufig in denselben Mengen wie bei Bleikranken. Bei Bleikranken findet er bei akuter Vergiftung eine gleichmässige Verteilung, bei der chronischen Vergiftung mehr Blei im Nerven-System und die grössten Bleimengen in den Haaren der Achselhöhlen und der Schamgegend. Es sind das ganz erhebliche Mengen. Pro kg Haare gibt er 0,5—5,5 gr Blei an. Da Meillère erwähnt, dass er, um kleine Bleimengen nachzuweisen, Kupfer der sauren Lösung zugesetzt habe, in die dann Schwefelwasserstoff eingeleitet wurde, so liegt die Vermutung nahe, dass dieses Kupfer bleihaltig war, oder Kupfer als Blei bestimmt wurde.

Mosse[2]), der bei Kaninchen mittels Bleitriäthylacetat Koliken erzeugte, glaubte nachher das Blei im Ganglion coeliac. nachweisen zu können. Bei diesen Fällen sah er in dem Ganglion stets mikroskopische Veränderungen.

Fassen wir diese Arbeiten über die Verteilung des Bleis im Organismus zusammen, so zeigt das Tierexperiment, allerdings Kaninchen, dass sichere Unterschiede zwischen den einzelnen Organen nicht konstatiert werden können. Von den menschlichen Organen scheint das Gehirn wenig, das Herz kein Blei zu enthalten.

---

1) Meillère, Compt. rend. soc. biol. 53, 416—418, ibid. 55, 517—518, ibid. 55, 518—520. Journal Pharm. Chim. [6] 16, 465, zitiert n. Maly J. B. 31, 118. 32, 138. 33, 135.

2) Mosse, Zeitschr. f. klin. Mediz. 50. S. 62—68.

Ausscheidung.

Für die Ausscheidung des Bleis kommen als Wege Darm, Urin und Haut in Betracht. Wir wollen nicht auf Kaninchenversuche eingehen, das wichtigste aus diesen hierüber ist zudem an anderer Stelle mitgeteilt. Eine gewisse Schwierigkeit in der Beurteilung der Darmausscheidungen besteht bei den in praxi vorkommenden Fällen von Bleivergiftung. Bei diesen ist der Darm ja zur gleichen Zeit auch Zufuhrweg, und zweifelsohne hat ein Teil des in den Faeces solcher Patienten gefundenen Bleis garnicht im Kreislauf des Körpers gesteckt, sondern nur den Darm durchwandert. Aus diesem Grund hat z. B. Diesselhorst (l. c.) keine Bleibestimmungen in den Faeces seiner Versuchsperson gemacht. Diesselhorst gab einer Versuchsperson, die nie mit Blei vorher zu tun hatte, täglich $3 \times 0{,}03$ Plumb. acet. innerlich. Diese Dosen erhielt die Person an den ersten beiden Tagen und ungefähr dieselbe Tagesdosis vom 20.—23. Tag des Versuches. In toto erhielt sie innerhalb von 23 Tagen 0,45 gr Bleiacetat = 0,25 Blei. Untersucht wurden die Ausscheidungen durch die Nieren und durch die Haut. Im Schweiss, der durch Schwitz- und Lichtbäder mehrmals in reichlicher Menge gewonnen wurde, fanden sich im Vergleich mit dem Harn ganz beträchtliche Mengen. Auch war die Konzentration im Schweiss durchgehends eine höhere als im Urin. Im Urin wurde nur am 2. Tag dieselbe Konzentration erreicht wie im Schweiss am 8. Tag. Am 6. Tag betrug die Schweisskonzentration das Doppelte der höchsten Urinkonzentration. In toto betrug die Ausscheidung, während einer 29tägigen Beobachtung, der Schweiss wurde 5mal, der Urin wurde 14mal unter-

sucht, etwa 0,005 gr Pb, wenn wir auch für die nicht untersuchten Tage einen entsprechenden kleinen Wert in Rechnung setzen. Das gäbe eine Ausscheidung von 2% durch Urin und Schweiss und etwa 1,5% durch Urin allein. Wenn die wirklichen Werte für diese Ausscheidungen vielleicht auch noch etwas höher liegen, da die Ausscheidung sicher nicht mit dem letzten Beobachtungstag beendet war, so scheint die durch den Urin den Körper verlassende Bleimenge bei der akuten Bleivergiftung immer nur wenige Prozente zu betragen. Die Hauptmenge des Bleis wird also, wie das fürs Eisen schon lange bekannt ist, bei der akuten Vergiftung durch den Darm ausgeschieden.

Bei der chronischen Vergiftung scheint die Verteilung zwischen Darm und Niere nach den Untersuchungen von J. D. Mann[1]) am Menschen ähnlich zu sein.

In demselben Sinn spricht der hohe Bleigehalt, den Hugouneuq (l. c.) im Dickdarminhalt der Bleileiche fand.

Nach Lehmann (l. c.) ist es hauptsächlich die Galle, die das Blei aus dem Körper ausscheidet und den hohen Bleigehalt des Darmes bedingt.

Therapie.

Wenn wir mit einigen Worten auf die Versuche eingehen, die gemacht wurden, um die Bleiausscheidung in therapeutischer Absicht zu vermehren, so scheint

---

1) Mann, J. D. British Med. Journ. 1893. 25. Febr., zit. n. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1893 Nr. 30.

seit langem das Jodkalium die erste Stelle zu behaupten.

Beim Menschen liegen genaue Untersuchungen von G. Pouchet[1]) vor. Er konnte bei einem Patienten mit chronischer Bleivergiftung, der im Liter 1 mg Blei ausschied, diese Ausscheidung durch Jodkalium fast auf das Fünffache steigern. Die Ausscheidung hielt etwa 8 Tage an, dann sank sie in den nächsten 2 Wochen allmählich bis unter 1 mg pro Liter. Nach einigen Tagen wirkte das Jodkalium dann wieder wie anfangs.

Mann (l. c.) hat bei seinen Untersuchungen am Menschen dies nicht bestätigt. Nach ihm ist Jodkalium ziemlich wirkungslos, besonders in alten Fällen.

Ausgezeichnete Resultate erzielte J. Peyron[2]) mit Mononatriumsulfid (NaHS). Er gab Menschen 0,3—0,4 gr in Pillen oder Glyzerinlösung und fand bis 83 mg Blei im Urin. Auch bei alten Fällen war die Wirkung gut. Bei einem Hund konnte im Experiment die Bleiausscheidung verzehnfacht werden.

---

1) G. Pouchet, Arch. de physiol. 12. 74, zit. n. Maly, J. B. 10. Bd. 277.

2) J. Peyron, Compt. r. soz. biol. 48 S. 672—675. Zit n. Maly J. B. 26 S. 83.

Eigene Versuche.

Unsere eigenen Versuche wurden an Katzen ausgeführt, da diese Tiere sich zum Studium der Bleivergiftung am besten eignen. Der Kunstgriff, ein Bleidepot durch Injektion mittels Pravardspritze unter die Haut zu bringen und die durch Kurzschneiden der Haare markierte Stelle nachher sorgsam herauszuschneiden und zu analysieren, wurde schon in der Einleitung (s. o.) besprochen. Um akute Vergiftung zu erzeugen, spritzten wir Bleiacetat ein, um chronische zu erhalten, Bleiacetat und sofort durch dieselbe Kanüle eine überschüssige Menge Soda, die das Blei als Karbonat ausfällt. Später zogen wir es vor, das Blei als Karbonat schon vorher auszufällen und dann seine Aufschwemmung einzuspritzen. Die in der Kanüle und Spritze zurückgebliebenen Reste wurden bestimmt und von der zur Injektion genommenen Bleimenge abgezogen. Beim Herausschneiden der Injektionsstelle sieht man, auch bei der Injektion des wasserlöslichen Bleiacetats, das Blei als weissliche Masse, die einen Stich ins Gelbliche hat, unter der Haut liegen.

Bei der akuten Katze Nr. II, die am 6. Tage einging, und deren Gehirn analysiert wurde, war Karbonat unter die Haut gespritzt worden. Es war also eine chronische Vergiftung beabsichtigt. Auffallender Weise war der Verlauf ein durchaus akuter. Das Tier, an dem sonst nichts Pathologisches zu finden

war, frass die ersten 2 Tage gut, dann immer weniger und ging am 6. Tag, ohne irgend welche Symptome zu zeigen, ein. Bei der Besichtigung der Injektionsstelle wurde nichts von der weisslichen Bleimenge gesehen, die chemische Untersuchung der Stelle fand auch nichts. Eine Erklärung für diese auffallende Erscheinung vermag ich nicht zu geben.

Die chronische Katze Nr. IV kam mit einem geringen Katarrh der Nase und der Augen zur Injektion. Sie ging am 10. Versuchstag ein. Der Katarrh hatte sich in wenigen Tagen sehr verstärkt, die Sekrete waren fast rein eitrig geworden. Die Haare fielen dem Tier fast von selbst, bei leichtem Zupfen büschelweise aus. Das Tier machte schon nach wenigen Tagen einen schwer kranken Eindruck, frass fast garnichts. An der Injektionsstelle fand sich ein wallnussgrosser, schon ziemlich abgekapselter Abszess. Das Tier war eigentlich bestimmt, um den Einfluss von Jodkalium auf den Verlauf der Bleivergiftung zu zeigen. Die Verminderung der pro die resorbierten Bleimenge, die wir bei diesem Tier im Vergleich mit den anderen finden, ist wohl kaum als Jodkaliumwirkung, viel eher als Ausdruck der schweren Allgemeinerkrankung aufzufassen. Da die pro die resorbierte Bleimenge aber innerhalb der Grössenordnung der bei den anderen Versuchstieren gefundenen Werte liegt, wollte ich nicht unterlassen, diesen Fall auch mitzuteilen.

Für gewöhnlich wurden die Katzen mit anderen gesunden Tieren zusammen in einem Stall gehalten, der im Kellergeschoss lag. Jedes Tier hatte hier einen kleinen Käfig, in dem es isoliert werden konnte. Sie jagten sich da herum und führten z. T. erhebliche Sprünge aus, so auf die $2^1/_2$ m hoch gelegene Fenster-

bank des einzigen vorhandenen Fensters. An der Lattenwand, die die eine Stallseite bildete, kletterten sie viel herum. Bei der Ausführung dieser Sprung- und Kletterkünste wurden die Tiere genau beobachtet und mit den gesunden Katzen verglichen. Sowie hierbei irgendwie Unsicherheit auftrat, war das Zeichen gegeben, auf dieses Tier besonders gut zu achten.

Die Katzen, deren Urin und Kot gesammelt wurde, sassen in einem grossen Käfig mit Glaswänden. Den Boden bildete ein Stabgitter, durch das der Urin in einen Trichter und durch diesen in ein Glasgefäss lief. Die Emaillefarbe des Käfigs war bleifrei. Der Kot, der fast stets in fester Form abgesetzt wurde, blieb auf dem Gitter liegen und wurde täglich in eine grosse Glasflasche gebracht. Die Tiere erhielten ebenso wie die Stalltiere gekochtes Pferdefleisch, Milch und Brot.

Verlauf der chronischen Bleivergiftung.

Der Verlauf der Vergiftung war bei unseren Katzen fast durchweg der gleiche. Vor allem in zeitlicher Hinsicht herrschte eine auffallende Übereinstimmung, während sich die Entwicklung der einzelnen Symptome nach Auswahl und Stärke innerhalb einer gewissen Variationsbreite bewegte. Ich lasse hier die Krankengeschichte der chronischen Katze Nr. I in ausführlicher Darstellung folgen. Auf einzelne Punkte, in denen die Krankengeschichten der anderen Tiere abweichen, werde ich nachher eingehen.

Am 6. IV. 1910 erhielt die Katze, die 3810 gr wog, 5 ccm Bleiacetat = 0,256 Blei und durch dieselbe Kanüle 10 ccm einer 10% Sodalösung. Vom 6. – 16. IV. wurde die Katze im Käfig gehalten, um Urin und Kot zu sammeln. Die Katze frass während dieser Zeit gut, zeigte nichts Auffallendes. Dann kam sie wieder in den gemeinschaftlichen Stall und unterschied sich in nichts von den gesunden Tieren.

Vom 2.—12. V. wurde nochmals in derselben Weise Urin und Kot gesammelt. Auch in dieser Zeit und den folgenden Tagen zeigte sie, abgesehen von der beginnenden Abmagerung, kein von den gesunden Tieren abweichendes Verhalten. Sie frass mit sehr gutem Appetit, kletterte und sprang ganz wie die anderen Tiere im Stall herum. Am 31. V. betrug ihr Gewicht 2920 gr. Am 7. VI., dem 57. Tag nach der Injektion, fiel ihre heisere Stimme auf. Sie klettert aber an dem $2^1/_2$ m hohen Lattenzaun schnell und sicher in die Höhe und springt in sicherem Sprung auf einen 1 m hohen Kasten. Sie frisst gut.

8. VI. Die Katze sitzt morgens ziemlich apathisch in ihrem Käfig, lehnt sich in auffallender Weise an dessen eine Wand. Gejagt, springt sie aus dem Käfig, der etwa $^1/_2$ m über dem Boden angebracht ist, knickt dabei mit den Hinterbeinen, besonders dem linken, zusammen und lehnt sich sogleich wieder mit der linken Körperseite gegen die nächste Stallwand. Angestossen, bewegt sie sich schwerfällig und hinten einknickend ungefähr 1 m vorwärts, bleibt dann wieder sitzen. Energisches Quetschen des Schwanzes ruft keinerlei Abwehr- oder Fluchtbewegung hervor, doch wendet sie den Kopf und schaut mit stumpfsinnigem Ausdruck nach dem Schwanz. Auffällige Flankenatmung. Frisst nichts. Sie wird zur besseren Beobachtung in den geräumigen Käfig gebracht, der zum Auffangen von Urin und Kot dient. Als sie nachmittags auf den Boden gesetzt wird, macht sie eine kurze Fluchtbewegung, wobei sie einige Schritte weit in einem kleinen, nach links gewendeten Bogen rennt, dann hinten links zusammenknickt und sitzen bleibt.

9. VI. Stimme noch heiserer als am vorhergehenden Tag. Häufig sieht man nur die Bewegungen des Schreiens, ohne etwas zu hören. Angestossen, machte die Katze wenige Schritte und fällt dann nach links hinten um. An einer ca. 40 cm hohen Kiste richtet sie sich auf, offenbar in der Absicht, darauf zu springen, erreicht mit den Vorderpfoten den oberen Rand der Kiste, fällt dann plötzlich hin. Als man ein Stück Fleisch, das seit 24 Std. unberührt im Käfig lag, fortnimmt, sucht sie es mit dem Maul gierig zu erhaschen. Sie nimmt von selbst keinerlei Nahrung auf. Als ihr ein wenig Milch ins Maul gebracht wird, schluckt sie dieselbe herunter. Plötzlich macht sie mit beiden Vorderbeinen einige Minuten lang ganz rhythmische Beuge- und Streckbewegungen. Besonders stark wird das Handgelenk und die Krallen bewegt. Erhält mittags mit der Schlundsonde zwei rohe Eier in 150 ccm Milch. Nach der Fütterung läuft sie fünf bis sechs Schritte im Kreise nach links herum, bleibt dann hinten einknickend sitzen, und lässt einige Tropfen der gefütterten Flüssigkeit aus dem Maul fliessen. Nachmittags fällt sie bei dem Versuch, den Käfig zu durchqueren, mit dem linken Hinterteil nach links zu in den Wassernapf.

10. IV. Die Katze liegt völlig apathisch in ihrem Käfig. Sie macht auch auf kräftige Reize hin keinerlei Bewegungen. Die Stimme ist leise, dabei krächzend rauh. Mittags Fütterung mit der Schlundsonde. Als etwa 150 ccm der Nährflüssigkeit (s. o.) eingelaufen sind, tritt plötzlich der Exitus ein. Die Sektion ergibt ein äusserst abgemagertes, fast fettloses Tier. Lungen kollabiert, lufthaltig. Auch an den übrigen Organen waren keinerlei pathologische Veränderungen zu beobachten.

Wir sehen also ganz allgemein, dass die Katzen nach der Injektion einen durchaus gesunden Eindruck machen. Sie fressen gut, springen, klettern ganz wie die anderen Tiere. Nur die zunehmende und gegen Ende ganz erhebliche Grade erreichende Abmagerung zeigt, dass in ihrem Körper ein konsumierender Prozess sich langsam entwickelt. Dann ganz plötzlich, ungefähr am 55. Tag nach der Injektion, ändert sich mit einem Schlag das Bild. Das Tier, das gestern noch in Kletter- und Sprungfertigkeit den gesunden Tieren um nichts nachstand, ist heute unfähig, auch nur in der normalen Weise zu gehen. Die Hinterbeine knicken ein, meist auf einer Seite stärker als auf der anderen, alle Fortbewegungsversuche werden zu Kreisbewegungen. Das Tier sitzt z. B. ruhig auf dem Boden des Zimmers, schaut sich ängstlich um und sucht mit den Blicken den nächsten Winkel. Endlich läuft es los, um denselben zu erreichen; doch landet es in einem Bogen an einer Seite des Winkels und schiebt sich dann an dieser Seite entlang rutschend bis in die Ecke hinein. Die in der obigen Krankengeschichte geschilderte Heiserkeit wurde nur in diesem Fall so ausgesprochen beobachtet. Am auffallendsten waren immer die Störungen im Mechanismus der Nahrungsaufnahme. Dem Tier, dessen Krankengeschichte (s. o.) mitgeteilt ist, war es offenbar unmöglich, Speisen, feste wie flüssige, in sein Maul hereinzubringen. Fleisch und Milch standen in

seinem Käfig, wurden aber nicht angerührt. Brachte man ihm aber etwas davon ins Maul, so schluckte es. Andere Tiere konnten auch nicht mehr schlucken, auch nicht die gewöhnlichen Bewegungen machen, um in den Mund gebrachte Bissen wieder zu entfernen. Goss man diesen Tieren etwas Milch ins Maul, so machten sie eigenartige Schleuderbewegungen des Kopfes, durch die die Milch gewissermassen herauszentrifugiert wurde. Andere Tiere — ich beziehe mich auch auf die von Prof. Straub beobachteten — zeigten während des symptomenreichen Endstadiums starken Speichelfluss. An jeder Seite des Mauls hing ein langer, zäher Speichelfaden herab, aus dem die wasserklaren Tropfen des Chordaspeichels heruntergliten. Auch richtige Rollkrämpfe, bei denen die Tiere um die Längsachse des Körpers rotierten, wurden gesehen.

Die Störungen des Atemmechanismus, die sich in Anfällen von lebhafter Flankenatmung bemerkbar machten, wurden schon in der Krankengeschichte (s. o.) erwähnt. Niemals sahen wir irgendwelche Störungen der Augenbewegung. Auch Pupillenstörungen, auf die ich häufiger fahndete, sah ich nie.

Unangenehm für die Umgebung, besonders den die Wartung besorgenden Diener, waren die bei einzelnen Tieren auftretenden Änderungen des Charakters. Tiere, die die ganze Zeit über zahm waren und aus der Hand frassen, zeigten, sobald einmal die Schlussszene eröffnet war, psychische Veränderungen ins Bösartig-Erregte, so dass sie bei den geringsten Anlässen wie z. B. Wechseln eines Futternapfes usw., wütend auf die betr. Person losfuhren. Ob auch geistige Verblödung vorkommt, will ich nicht mit Bestimmtheit behaupten. Zweifellos machen die Tiere

im Schlussstadium den Eindruck einer von Tag zu Tag fortschreitenden Stupidität. Vielleicht ist diese aber nur der Ausdruck der schweren allgemeinen Prostration. Einmal beobachtete ich bei einer Katze, dass sie an den ersten Tagen des Endstadiums noch gierig nach einer Maus schnappte und dieselbe auch schliesslich fing und auffrass. Zwei Tage später konnte man dem Tier, dessen allgemeiner Verfall bedeutend fortgeschritten war und das jetzt nicht mehr schlucken konnte, eine Maus dicht vor das Maul oder auf den Kopf setzen; die Katze schien die Maus überhaupt nicht zu bemerken.

Fragen wir uns, ob das Symptomenbild, das unsere Bleikatzen bieten, der chronischen Bleivergiftung der Menschen entspricht, so können wir diese Frage bejahen. Es ähnelt nicht dem häufigsten Typ der menschlichen Vergiftung, der durch Bleikoliken und multiple periphere Neuritis charakterisiert ist, wohl aber dem selteneren, als Encephalopathia saturnina beschriebenen. Bei dieser Form sehen wir neben peripheren Lähmungen und von Zeit zu Zeit auftretenden Kolikanfällen vor allem das Gehirn in den verschiedensten Teilen, besonders den Nerven erkrankt. Es kommt genau wie bei den Katzen zu Lähmungen im Bereich der N. vagus, des Recurrens, des Facialis, des Trigeminus, des Glossopharyngeus und Hypoglossus. Lähmungen der Augenmuskelnerven, wie sie bei der Encephalopathia saturnina vorkommen, haben wir, wie oben erwähnt, bei unseren Katzen nicht beobachtet, auf Störungen des Geruchsinnes nicht geachtet. Die Veränderungen der Psyche waren bei unseren Katzen sicher vorhanden.

Es ist hier nicht unsere Aufgabe zu untersuchen, inwieweit die Auswahl der erkrankten Nervengebiete durch ihre stärkere Benutzung gegenüber anderen

Gebieten besorgt wurde. Wenn man z. B. bedenkt, dass unsere Katzen durch die enge, aber hohe Form des Stalls gewissermassen gezwungen waren, den Kreis ihrer Bewegungssphäre auf die Wände des Stalles, die dort angebrachten Wandbretter, Käfige usw. usw. auszudehnen, also sicher mehr als gewöhnlich Klettern und Springen übten und dass dementsprechend die hinteren Extremitäten stets zuerst und in viel schwerer Weise erkrankten als die vorderen, wenn man ferner bedenkt, dass im Übrigen Fressen, Kauen, Schlucken und Schreien die Hauptbeschäftigung dieser Tiere war und dass diese bulbären Funktionen stets am schwersten ergriffen waren, sodass in einem Fall auch von pathologisch-anatomischer Seite der entsprechende Befund an diesen Gehirnteilen erhoben werden konnte, so scheint der von Edinger[1]) gezeigte Zusammenhang zwischen Stärke der Funktion und Auswahl der Erkrankung bei chronisch wirkenden Schädigungen auch durch unsere Beobachtungen bestätigt zu werden.

Über den Verlauf der akuten Vergiftung unserer Katzen ist wenig zu sagen. Ihre Nahrungsaufnahme wird fortgesetzt schlechter und ohne irgendwelche Erscheinungen zu zeigen, gehen sie nach wenigen Tagen zu Grunde.

Ich lasse jetzt die tabellarisch zusammengestellten Krankengeschichten meiner Versuchstiere folgen, die alle exakten Daten des Krankheitsverlaufs sowie die Analysenzahlen enthalten. In den für jeden Fall aufgestellten Berechnungstabellen sind die durch die Analyse erhaltenen Zahlen auf die Einheit der Zeit und des Gewichts umgerechnet. Als Ausgangsgewicht für

1) L. Edinger, Anteil der Funktion an der Entstehung von Nervenkrankheiten, Bergmann, Wiesbaden 1908.

die Berechnung ist das Mittelgewicht der Versuchsdauer genommen.

Über die Bezeichnungen „Spuren von $PbSO_4$“ und „Spuren von PbS“ siehe Analysengang S. 54.

Chronische Pb-Vergiftung, Katze I.

Injektion 6. IV. 10. 3810 gr.
Exitus 10. VI. 10. 2510 gr.
Gewichtsverlust: 1300 gr = 35%.
Mittleres Gewicht 3160 gr.
Dauer des Versuchs 65 Tage.

Urin und Kot gesammelt: 6.—16. IV = Urin I / Kot I
2. V.—12. V. = Urin II / Kot II

Analysentabelle.

Substanz	Gewogen $PbSO_4$	= Pb	Gewogen Fe_2O_3	= Fe
5 ccm Bleiacetat (+ 10 ccm 10% Na_2CO_3)	0,3753	0,256	—	—
Injektionsstelle	0,0883	0,0603	0,003	0,001
Urin I	Spuren v. $PbSO_4$		0.0015	0,0005
Kot I	Spuren v. $PbSO_4$		0,0565	0,0196
Urin II	Spuren v. PbS		0,0086	0,0030
Kot II	**0,0227**	**0,0155**	verloren	
Niere	Spuren v. PbS		0,005	0,0017
Leber	Spuren v. $PbSO_4$		0,1025	0,0358

Berechnungstabelle.

Gewicht	Tage	Resorbierte Menge: Pb	Injezierte Menge: Pb
3160 Mittleres Gewicht	65	0,188 = 73,3%	0,2561
1000	65	0,062 = 76,4%	0,0811
1000	1	0,00095 = 76,2%	0,00125

Chronische Pb-Vergiftung, Katze II.

Injektion 14. IV. 10. Gewicht 3470.
Exitus 14. VI. 10. Gewicht 1620.
Gewichtsverlust 1850 = 53,3%.
Dauer des Versuchs: 61 Tage.
Urin und Kot gesammelt: 14. IV.—21. IV.

Analysentabelle.

Analysierte Substanz	Gewogen $PbSO_4$	= Pb	Gewogen Fe_2O_3	= Fe
5 ccm Bleiacetat (+ 10 ccm 10% Na_2CO_3)	0,3753	0,256	—	—
Rest aus d. Kanüle	0,0340	0,0232	—	—
Injektionsstelle	0,1705	0,116	0,0017	0,0006
Leber	Spur als PbS		0,0314	0,011
Gehirn	Spur als PbS		0,0014	0,0005
Urin	Spur als PbS		0,0018	0,0006
Kot	Spur als PbS		0,025	0,0087
Gehirn einer nicht Pb-kranken Katze	Kein Pb.		0,0098	0,0034

Berechnungstabelle.

Gewicht	Tage	Resorbierte Menge : Pb	Injezierte Menge : Pb
2545 Mittleres Gewicht	61	0,117 = 50,2%	0,233
1000	61	0,046 = 48,8	0,0942
1000	1	0,00075 = 46,9%	0,0016

Chronische Pb-Vergiftung, Katze III.

Injektion 17. XI. 10. Gewicht: 3720.
Exitus 16. I. 11. „ 1880.
Gewichtsverlust 1840 = 49,4%.
Dauer des Versuchs: 60 Tage.

Analysentabelle.

Analysierte Substanz	Gewogen Pb. SO_4	= Pb
5 ccm Pb.-Acetat (+ 10 ccm 10% Na_2CO_3)	0,3753	0,2561
Rest aus der Kanüle	0,0032	0,0023
Injektionsstelle	0,1908	0,1302
Ätherextrakt d. Gehirns	Spur als $PbSO_4$	
Extrahiertes Gehirn	Spur als PbS	

Berechnungstabelle.

Gewicht	Tage	Resorbierte Menge : Pb	Injezierte Menge : Pb
2800 = Mittleres Gewicht	60	0,1237 = 48,3%	0,2538
1000	60	0,044 = 48.6%	0,0906
1000	1	0,00074 = 49,3%	0,0015

Chronische Pb-Vergiftung, Katze IV.

Injektion 8. VI. 10. Gewicht 3500.
Exitus 19. VI. 10. Gewicht 2950.
Gewichtsverlust 550 = 15,7%.
Dauer d. Versuchs 10 Tage.
Urin und Kot v. 8. VI.—18. VI. gesammelt.
Täglich 0,5 JK.

Eitriger Katarrh der Augen- und Nasenshleimhäute. Abszess der Injektionsstelle. Das Tier machte einen schwerkranken Eindruck. Keinerlei Pb-Symptome. (Siehe hierzu S. 38.)

Analysentabelle.

Analysierte Substanz	Gewogen $PbSO_4$	= Pb	Gewogen Fe_2O_3	= Fe
5 ccm Pb.-Acetat (+ 10 ccm 10% Na_2CO_3)	0,2576	0,176	—	—
Injektionsstelle	0,2307	0,1576	0,0002	0,00007
Urin und Kot	Spur als PbS		0,008	0,0028
Dickdarm	Spur als $PbSO_4$		0,003	0,00105

Berechnungstabelle.

Gewicht	Tage	Resorbierte Menge : Pb	Injezierte Menge : Pb
3225	10	0,0184 = 10,46%	0,176
1000	10	0,0057 = 10,5%	0,0546
1000	1	0,00057 = 10,5%	0,0055

Es folgen jetzt die Daten über zwei Fälle von akuter Vergiftung.

Akute Pb-Vergiftung

(Katze I).

Injektion 6. IV. 10. Gewicht 2570.
Exitus 10. IV. 10. Gewicht 2370.
Gewichtsverlust 200 gr = 7,78%.
Dauer des Versuchs: 4 Tage.
Urin während des Versuchs gesammelt.

Analysentabelle.

Analysierte Substanz	Gewogen $PbSO_4$	= Pb	Gewogen Fe_2O_3	= Fe
5 ccm Blei-Acetat	0,3753	0,2561	—	—
Injektionsstelle	0,305	0,208	0,0069	0,0024
Dickdarm und Inhalt	0,0016	0,0011	Spuren	
Urin	Spuren als $PbSO_4$		0,006	0,0021
Niere	Spuren als $PbSO_4$		Spuren	

Berechnungstabelle.

Gewicht	Tage	Resorbierte Menge : Pb	Injezierte Menge : Pb
2570 Anfangsgew.	4	0,0481	0,2561
1000 auf Anfangsgew. ber.	4	0,0187	0,10
1000 auf Mittelgewicht berechn.	4	0,0195	0,104
1000 auf Mittelgewicht berechn.	1	0,0049	0,0012

Akute Pb-Vergiftung

(Katze II [siehe hierzu S. 37]).

Injektion: 28. XI. 10. Gewicht 2030.
Exitus: 4. XII. 10. Gewicgt 1640.
Gewichtsverlust 390 = 19,2%.
Dauer des Versuchs: sechs Tage.

Analyse.

Analysierte Substanz	$PbSO_4$	Pb
Ätherextrakt des Gehirns	0,0010	0,00068
Extraktfreies Gehirn	—	—

Gang der Analyse.

Ich werde den Analysengang so schildern, wie er sich im Lauf der analytischen Arbeit als der beste herausstellte. Im Anfang wurde er, besonders was die Behandlung des organischen Ausgangsmaterials angeht, etwas umständlicher ausgeführt. Auf alle

Punkte, die für die Genauigkeit der Methode irgendwie von Bedeutung sind, werde ich genau eingehen. Die Leistungsfähigkeit der Methode will ich am Schluss dieses Kapitels besprechen. Die eigentliche analytische Arbeit wurde erst begonnen, nachdem in blinden Versuchen 96% Ausbeute erzielt war.

Ein Fehler bei den Fe-Analysen wurde erst ganz am Schluss entdeckt, so dass einige von diesen etwas zu grosse Werte haben. Da wir aus den Fe-Bestimmungen keine weiteren Schlüsse ziehen, ist dieser Fehler belanglos.

Sofort nach der Sektion wurden die Organteile unter Zusatz von etwa 20 ccm konzentrierter HCl in etwa 200 ccm fassende Kolben gebracht, in denen sie bis zur Vornahme der Analyse aufbewahrt wurden.

Kot wurde, wenn mehr als 20—30 gr vorlag, auf dem Wasserbad unter Alkoholzusatz getrocknet und grob pulverisiert. Urin wurde bis etwa auf 100 ccm eingeengt.

Die Zerstörung wurde in den Aufbewahrungskolben nach Fresenius und Babo vorgenommen. Unter dauernder Erwärmung auf dem Wasserbad, wobei die Kolben mittels paraffinierten Korkes mit einem langen Aufsatzrohr versehen waren, wurde solange chlorsaures Kali und, wenn nötig, auch noch konz. Salzsäure zugesetzt, bis an dem Inhalt des Kolbens auch nach längerem Warten keine Veränderung mehr zu bemerken war. Je gründlicher man diese Zerstörung unter häufigem Umschwenken des Kolbens ausführt, um so leichter vollzieht sich das weitere Arbeiten. Schliesslich besteht der Kolbeninhalt aus einer annähernd klaren, weinfarbenen Flüssigkeit und einem klumpig-tropfigen, braunen bis schwarzen Rückstand. Man lässt den Kolben sich etwas abkühlen und filtriert seinen mit kaltem Wasser reichlich verdünnten Inhalt in ein Becherglas. (Benutzt man heisses Wasser, in der Absicht, das $PbCl_2$ sicher in Lösung zu halten, so lösen sich Teile des fettig-schmierigen Rückstandes, gehen durchs Filter und setzen sich, wenn das Filtrat abkühlt, an den Wänden des Becherglases fest. Dass in der kalten Lösung $PbCl_2$ ausfällt, braucht man nicht zu befürchten. Es wird offenbar durch andere Salze oder organ. Substanzen in Lösung gehalten.) Sollte in dem Filtrat im Becherglas doch noch ein Niederschlag entstehen, so wird nochmals durch dasselbe Filter filtriert. Klebt der Niederschlag an den Wänden des Gefässes fest, so wird er, nachdem das Becherglas ausgewaschen ist, mit heissem Alkohol gelöst und wie der übrige Waschalkohol

(s. u.) behandelt. Das Filter wird ohne Waschung in einen ziemlich geräumigen Porzellantiegel von breiter Form gebracht, bei 100° getrocknet und über ganz kleiner Flamme verbrannt, der Trichter, um ganz sicher zu sein, mit heissem Wasser ausgespritzt, das Waschwasser mit dem Zerstörungsfiltrat vereinigt. Das Filtrat engt man, um die überschüssige Säure zu entfernen, auf dem Wasserbad ein. Hierbei fallen fast stets wieder organ. Substanzen aus, man setzt dann wieder ganz kleine Mengen $KClO_3$, wenn nötig auch noch konz. HCl zu und rührt gut um. Der ziemlich trockene Rückstand wird in reichlich warmem Wasser gelöst, in ein grosses Becherglas gebracht, mit NH_3 alkalisch und mit HCl wieder schwach salzsauer gemacht. Er ist dann fertig zur H_2S-Einleitung.

Der Zerstörungskolben, an dessen Wänden noch erhebliche Reste der unzerstörten organ. Substanz kleben, wird mit 20—30 ccm Alkohol beschickt, wieder mit dem langen Aufsatzrohr versehen und bis zum Sieden des Alkohols auf einem Asbestteller erwärmt. Das Aufsatzrohr wirkt als Rückflusskühler, die heissen Alkoholtropfen laufen an den Wänden des Gefässes herab und bringen die schmierigen Substanzen zur Lösung. Von Zeit zu Zeit giesst man den Inhalt des Kolbens in den breiten Porzellantiegel, in dem das Filter mit dem Zerstörungsrückstand verbrannt wurde. Den Alkohol entfernt man durch Abbrennen, wodurch jedes Überkriechen vermieden wird. Diese Alkoholreinigung des Zerstörungskolbens wiederholt man 1—2 mal. Dann ist der Kolben meist völlig sauber. Nachdem der Alkohol aus dem Tiegel entfernt ist, verbrennt man die zurückgebliebenen organ. Reste, indem man mit ganz kleiner Flamme beginnt und ganz allmählich zu grösserer Flamme und schliesslich zu beginnender Rotglut übergeht. In denselben Tiegel kommt dann noch der H_2S-Niederschlag des Zerstörungsfiltrates.

Nachdem man in die schwach salzsaure Lösung eine Zeit lang H_2S in der Kälte eingeleitet hat, gibt man NH_3 bis zu deutlich alkal. Reaktion hinzu, leitet noch einige Stunden weiter ein und lässt auf dem Wasserbad absitzen. Dadurch, dass wir in alkal. Reaktion mit H_2S fällen, haben wir zwar den Nachteil, dass wir Pb und Fe nachher wieder trennen müssen, dafür aber den Vorteil, dass wir kleinere Bleimengen sicher ausfällen können.

Mit Ausnahme der Gehirnanalysen, die erst später gemacht wurden, ist auf diesen Umstand nicht geachtet worden. Es wurde also H_2S in die ganz schwach salzsaure Lösung eingeleitet, die nach allgemein chemischem Gebrauch etwa 400 ccm Flüssigkeit ausmachte. Wie ich am Schluss dieses Abschnittes ausführen werde, ist bei der H_2S-Fällung sowohl Reaktion wie Flüssigkeitsmenge bei sehr kleinen zu bestimmenden Mengen von grosser Bedeutung für die Genauigkeit der Methode.

Der abfiltrierte und gründlich mit $(NH_4)_2S$-haltigem Wasser ausgewaschene Niederschlag wird getrocknet und in obigem Tiegel verbrannt. Der Tiegel wird nochmals ordentlich geglüht, um sicher alle organ. Reste zu entfernen. Im Tiegel haben wir dann Fe_2O_3 z. T. auch Fe_3O_4, P_2O_5, MgO, CaO, Pb und $PbSO_4$. Dass durch Oxydation des Schwefels stets etwas $PbSO_4$ gebildet wird, macht die Analyse umständlicher, da ein gemeinsames Lösungsmittel nicht existiert. Den Rückstand löst man durch längeres Digerieren in der Wärme in ziemlich starker HNO_3 und HCl. Wenn stark geglüht war, löst sich das entstandene Fe_3O_4 nur sehr schwer. Man muss dann die HCl häufiger erneuern und lange erwärmen. Hat man alles Fe, das braunschwarz bis braunrot aussieht, gelöst, die vereinigten Lösungen des Tiegelinhaltes, wie meist nötig, filtriert und das Filter gut ausgewaschen, dann muss noch das $PbSO_4$ in Lösung gebracht werden. Zu dem Zweck digeriert man den Tiegel einige Zeit in gelinder Wärme mit weinsaurem Ammon, wäscht mit derselben Lösung das Filter, durch das man die Metalllösung filtrierte durch häufiges Umschwenken, indem man in der bekannten Weise den Trichter unten mit dem Finger verschliesst, lässt schliesslich die Lösung durch das Filter in ein kleines Becherglas laufen und wäscht mit Wasser nach. In die klare weinsaure Ammonlösung, die das $PbSO_4$ gelöst enthält, leitet man H_2S einige Stunden lang ein und lässt auf dem Wasserbad absitzen. Diese Auswaschung des Verbrennungstiegels und des Filters wiederholt man mit kleinen Portionen von weinsaurem Ammon, bis durch H_2S-Einleitung kein Niederschlag mehr entsteht. Die verschiedenen Waschlösungen werden vereinigt, der H_2S-Niederschlag filtriert und erst mit $(NH_4)_2S$-haltigem, dann mit H_2S haltigem Wasser gut ausgewaschen. Die Hauptlösung des Tiegelinhaltes, die also Pb und Fe enthält, wird fast zur Trockene eingedampft, in w e n i g Wasser gelöst, mit NH_3 alkalisch und HCl ganz schwach sauer gemacht, dann mehrere Stunden in die saure Lösung, die nicht mehr als 50 ccm betragen soll, H_2S eingeleitet. Den Niederschlag lässt man auf dem Wasserbad absitzen, filtriert durch das schon benutzte PbS-Filter, wäscht mit H_2S-haltigem Wasser, trocknet und verbrennt in einem kleinen Porzellantiegel. Das Filtrat und Waschwasser dient zur Fe-Bestimmung. Den gut verbrannten und leicht geglühten Tiegelinhalt löst man in warmer HNO_3 (1 : 2), spült den ganzen Tiegelinhalt in eine Abdampfschale — die gefärbten Schalen sind hier angenehm — versetzt mit einigen ccm verd. H_2SO_4 und dampft erst auf dem Wasserbad, dann auf dem Asbestteller ein bis die schweren, weissen H_2SO_4-Dämpfe entweichen. In die abgekühlte Schale gibt man ca. 50 ccm Wasser und 15 ccm Alkohol, rührt um und lässt mehrere Stunden stehen. Dann wird entweder durch einen Goochtiegel oder ein gewöhnliches Papierfilter (Analysenfilter) filtriert, der Niederschlag gründlich mit

4% H_2SO_4, dann mit Alkohol bis zum Verschwinden der SO_4-Reaktion ausgewaschen. Der Goochtiegel wird im Trockenschrank bei 100—120° getrocknet, dann in einem Porzellantiegel, in dem er in einem Asbestring oder kleinen Nickelindreifuss hängt, bei vollem Teclubrenner bis zur Konstanz geglüht und im Exsikkator über $CaCl_2$ und Kali kaust. bis zur Wägung aufbewahrt. Das Papierfilter wird im gewogenen Porzellantiegel eingeäschert, der Tiegel an allen Stellen sauber geglüht, dann mit einigen Tropfen HNO_3 und H_2SO_4 abgeraucht und der Tiegel wie der Goochtiegel geglüht. Bei sehr geringen Pb-Mengen, etwa unter 0,01, benutzte ich meist das Papierfilter, da der Goochtiegel bei starkem Waschen häufig etwas an Gewicht, sogar bis zu 0,0015, verlor.

Entstand bei der H_2SO_4-Fällung ein Niederschlag, der nicht wägbar erschien, so wurde er abfiltriert, wie oben gewaschen, mit weinsaurem Ammon gelöst und das Pb als PbS gefällt. Solche $PbSO_4$-Mengen, die noch deutlich sichtbar waren, aber nicht mehr wägbar erschienen, wurden mit „Spuren von $PbSO_4$", solche, die als Sulfat kaum sichtbar waren, aber die Identitätsreaktion mit weins. Ammon und H_2S gaben, mit „Spuren von PbS" bezeichnet. Schätzungsweise mögen die Mengen, die als „Spuren von $PbSO_4$" registriert wurden, 0,1—0,3 mg, die Spuren von PbS weniger als 0,1 mg betragen.

Von diesem Analysengang wurde bei der Bestimmung der Metalle im Kot und Gehirn abgewichen. Die Zerstörung wurde nicht nach Fresenius-Babo gemacht, sondern die getrockneten Substanzen wurden in der Soda-Salpeter-Schmelze verbrannt. Vom Kot wurde ein aliquoter Teil, etwa 30—40 gr, abgewogen, Gehirn wurde in einer Glasschale in kleine Teilchen zerschnitten, unter mehrmaligem Umdrehen in 2—3 Tagen lufttrocken gemacht, dann noch einige Wochen im Vakuumexsikkator stehen gelassen und schliesslich 40 Stunden im Soxlethschen Ätherextraktionsapparat extrahiert. Der extraktfreie Rückstand wurde mit einem Gemisch von Soda (1 T.) und Salpeter (2 T.) gut verrieben und in einen weiten Tiegel, in dem etwas Salpeter zum Schmelzen gebracht war, in kleinen Portionen eingetragen und verbrannt. Der Ätherextrakt wurde, in Äther gelöst, in einen Porzellanmörser gebracht, der Äther auf dem Wasserbad verjagt und der Mörser dann noch einige Stunden stehen gelassen; der Inhalt wurde mit einem Schmelzgemsich Soda 1, Salpeter 3 vermengt und wie oben verbrannt. Nachdem der Verbrennungsprozess beendet war, wurden die Tiegel überall völlig sauber geglüht, die erstarrte und abgekühlte Schmelze, mit wenig HNO_3 (1 : 2) auf dem Wasserbad digeriert, bis sich der Inhalt in einen Krystallbrei verwandelt hatte. Dann wurde verdünnt und von der sich meist abscheidenden SiO_3 abfiltriert. Die klare Lösung wurde fast bis zum Trocknen eingedampft, in Wasser gelöst und in die schwach salzsaure Lösung, deren Volum

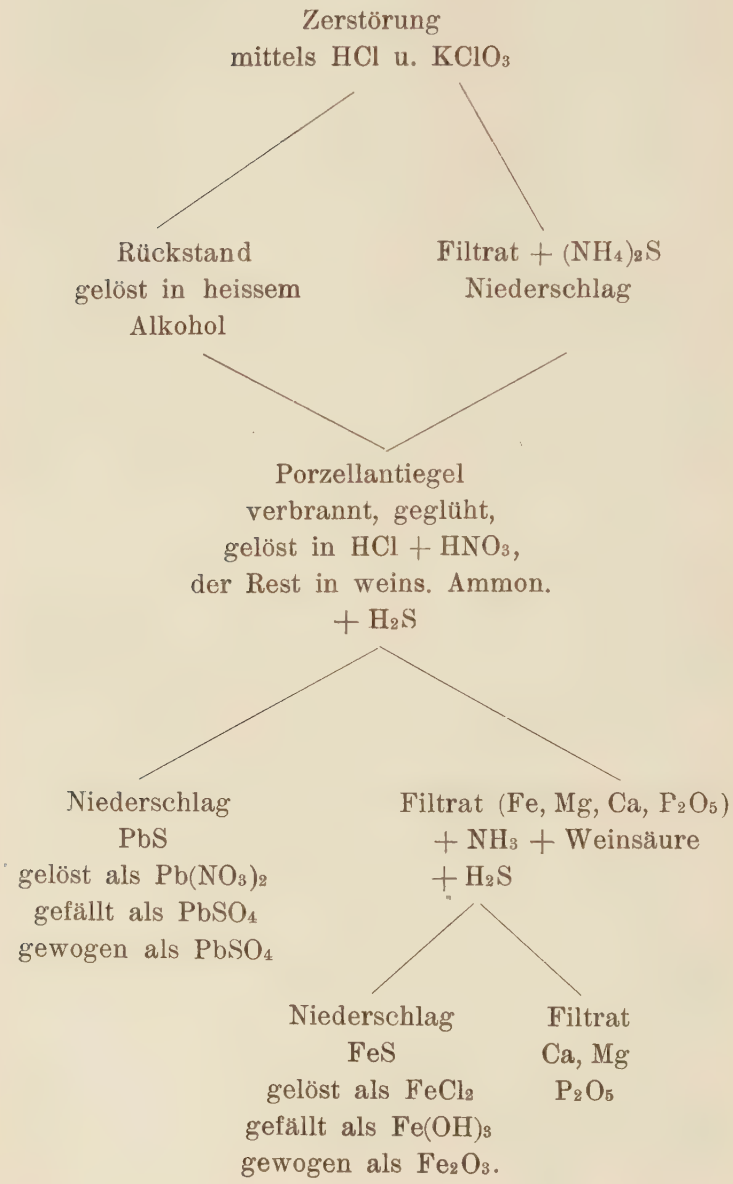
etwa 30—40 ccm betrug, H_2S eingeleitet. Entstand nach längerer Zeit kein Niederschlag, dann wurde die Lösung alkalisch gemacht und dann ganz wie oben verfahren. Um bei den Gehirnanalysen ganz sicher zu gehen, wurde der Sulfat-Niederschlag stets in weinsaurem Ammon gelöst und das aus dieser Lösung niedergeschlagene PbS zur Wägung gebracht.

Die Fe-Bestimmung wurde folgendermassen ausgeführt: Das mit dem Waschwasser vereinigte schwach salzsaure Filtrat des H_2S-Niederschlages wird auf ein mässiges Volumen eingeengt und dann mit NH_3 alkalisch gemacht. Sofort entsteht jetzt ein weisslicher Niederschlag aus den Phosphaten von Ca und Mg und, wenn im Lauf der Analyse eine Schmelze im Porzellantiegel ausgeführt wurde, von $Al(OH)_3$. Um die Phosphate zu entfernen, setzt man in der Wärme tropfenweise 20% Weinsäure zu und rührt gut um, bis die Lösung wieder klar ist. Die Reaktion muss dann noch alkalisch sein. Dann leitet man H_2S ein, filtriert und löst wieder in HCl wie oben. Fallen auf Zusatz von NH_3 nochmals Phosphate aus, muss man die Trennung wiederholen. Ich zog diese Art der Phosphorsäureentfernung der Zinntrennung vor, um kein neues Metall und seine Verunreinigung in die Analyse zu bekommen. Hat man sich überzeugt, dass keine Phosphate mehr ausfallen, dann säuert man die in einer Porzellankasserole befindliche Lösung wieder mit HCl an, und kocht einige Minuten unter Zusatz von 1—2 ccm HNO_3. Ist die Lösung auf ungefähr 70° abgekühlt, so fügt man NH_3 in mässigem Überschuss hinzu und lässt bei dieser Temperatur absitzen. Dann wird heiss durch einen Goochtiegel oder ein gewöhnliches Papierfilter filtriert, durch Aufspritzen mit heissem Wasser gewaschen, getrocknet, leicht geglüht und als Fe_2O_3 gewogen.

Wurde im Lauf der Analyse eine Schmelze im Porzellantiegel ausgeführt, so geht stets etwas Al in Lösung, das bei dem geschilderten Analysengang mit dem Fe zusammen bestimmt wird, sodass man zu hohe Fe-Werte erhält. Um das Al vom Fe zu trennen, fällt man nicht mit NH_3 sondern mit KOH in stark alkalischer Lösung, die man einige Minuten lang kocht. Das Al geht dann als AlO_3K_3 in Lösung. Der Niederschlag, der jetzt Al-frei ist, wird gut gewaschen, muss aber, da er jetzt stets K absorbiert enthält, nochmals in HCl gelöst und wie oben mit NH_3 gefällt werden. Bei unseren Gehirn- und Kotanalysen wurde das Al nicht beachtet, sodass deren Fe-Werte zu gross sind.

Zur schnellen Orientierung füge ich beistehendes Schema des Analysenganges bei. Die benutzten Reagentien erwiesen sich bei mehrmaliger Untersuchung stets als bleifrei.

Schema des Analysenganges.



Leistungsfähigkeit der Methode.

Wie oben erwähnt, begann ich erst die eigentliche analytische Arbeit, als nach zahlreichen blinden Versuchen die Genauigkeit der Methode 96% erreicht hatte. Es wurden bei diesem Versuch 2 ccm der Stammlösung des Bleiacetats = 0,102 gr Pb 50 gr Pferdefleisch zugesetzt und der Analysengang, wie oben beschrieben, ausgeführt. Es wurden 0,0981 gr Pb wiedergefunden, was einer Ausbeute von 95,9% entspricht. Ungefähr 4 mg Pb waren also verloren gegangen. Mit dieser Genauigkeit gab ich mich anfangs zufrieden. Erst als ich am Schluss der analytischen Arbeiten das Blei im Gehirn bestimmen wollte, untersuchte ich, was die Methode bei ganz kleinen Bleimengen leistete. Ich kam bald zu der Einsicht, dass die Genauigkeit der Methode hauptsächlich von der Art und Weise der H_2S-Einleitung abhängt. Um diese Verhältnisse genauer zu ermitteln, machte ich eine Reihe von Versuchen, bei denen Bleiacetat in ganz schwach saurer und alkalischer Lösung mit H_2S behandelt wurde. Zwei Grenzfälle sind in der Tabelle dargestellt.

Tabelle der H_2S-Wirkung auf Bleiacetatlösung von verschiedener Konzentration in saurer und alkal. Reaktion nach 8 std. Einwirkung.

Konzentration in 100 ccm	H_2S 8 Std. eingeleitet Reaktion				Absitzen l. auf Wasserbad 1 Std.			
	sauer		alkal.		sauer		alkal.	
	Färbg.	Fällg.	Färbg.	Fällg.	Färbg.	Fällg.	Färbg.	Fällg.
0,4 Pb: 10 000	hellgrau	l. Trübg.	lebh. gelb	Trübg.	schwach grau	feinster N.	gelb	+
0,4 Pb: 100 000	—	—	lebh. gelb	—	—	—	lebh. gelb	—

+ : Niederschlag abgesetzt.

Bei einer Konzentration von 0,4 Pb : 100000 erhalten wir also nur in alkalischer Reaktion einen Ausschlag und zwar eine ziemlich lebhafte Gelbfärbung. Bei der zehnfach geringeren Konzentration bildet sich in der alkalischen Lösung ein braunschwarzflockiger gut filtrierbarer Niederschlag. Die Lösung bleibt etwas gelb gefärbt.

Bei der sauren Reaktion ist der Niederschlag, der bei der stärkeren Konzentration, also 0,4 : 10000 entsteht, äusserst fein und nur bei günstigem Lichteinfall als zartestes Häutchen auf dem Boden des Gefässes sichtbar.

Dieser erhebliche Unterschied in der Fällbarkeit eines Bleisalzes bei saurer und alkal. Reaktion ist chemisch leicht einzusehen. Die Fällung geht vor sich nach der Gleichung:

$$PbCl_2 + H_2S \rightleftarrows PbS + 2HCl.$$

Diese Reaktion verläuft nach dem Massenwirkungsgesetz bis zu einem Gleichgewichtspunkt. Dieser Punkt ändert seine Lage, sowie z. B. die vorhandene Säure vermehrt wird, in der Richtung von rechts nach links. Der Säuregehalt der Lösung ist also bei gewissen, geringen Konzentrationen von grosser Bedeutung für die Leistungsfähigkeit der Methode. Aber auch bei alkalischer Reaktion verläuft die Reaktion nicht vollständig von rechts nach links. Auch in diesem Fall muss erst das Löslichkeitsprodukt für PbS in ammoniakalischer Lösung überschritten sein, wenn ein Niederschlag entstehen soll. Dass dieser Wert bei den minimalen Mengen, die bei meinen Analysen z. T. vorlagen, wohl zu beachten ist, zeigt der obige Versuch mit der geringeren Konzentration. Hier war das Löslichkeitsprodukt für PbS in alkalischer Reaktion offenbar noch nicht überschritten, wie das Ausbleiben einer Niederschlagsbildung zeigte.

Wandte ich diese Betrachtungen auf den mit obiger Darstellung ausgeführten Analysengang an, so musste ich leider erkennen, dass derselbe für Bleimengen, die innerhalb der Milligramme lagen, mit Ausnahme der Gehirnanalysen nicht ausreichte.

Zur H_2S-Fällung hatte ich in die ca. 400 ccm betragende schwach saure Lösung H_2S eingeleitet.

Nach der obigen Tabelle geben 0,4 Pb : 10 000 oder 0,004 : 100 keinen vollständig zu fassenden Niederschlag mehr, ganz sicher verloren ist bei 100 ccm Lösung 0,0004 gr Blei. Bei 400 ccm macht das einen sicheren Verlust von 0,0016 und einen teilweisen Verlust bei einer zehnfach grösseren Bleimenge, also 0,016. Wenn wir hiermit den Verlust der oben mitgeteilten Kontrollanalyse von 0,004 gr vergleichen, so sprechen diese drei Bestimmungen in demselben Sinn, dass also bei saurer Reaktion und einem Flüssigkeitsvolum von 400 ccm etwa 4—5 Milligramm Blei verloren gehen. Bei grösseren Bleimengen, die in den Zehnteln liegen, wie die in den Injektionsstellen gefundenen, macht dieser Fehler eben nur wenige Prozente aus.

Die Gehirnanalysen, bei denen stets in kleiner Flüssigkeitsmenge (30—40 ccm) und ammoniakalischer Reaktion gefällt wurde, sind daher bedeutend genauer. Hier beträgt der sichere Verlust höchstens 0,2 mg und von 2 mg geht das meiste in den gut filtrierbaren Niederschlag.

Bilanzversuch.

Gehen wir jetzt auf unsere eigentliche Aufgabe, den Bilanzversuch ein, so können wir mit den durch unsere Analysen gewonnenen Zahlen einen solchen Versuch mit einer gewissen Annäherung so durchführen, wie wir es anfangs gefordert hatten.

Vor allem die Frage nach der tatsächlich resorbierten Menge ist durch unsere Analysen sicher beantwortet.

Für die Verteilung des Bleis im Organismus kann ich zahlenmässige Angaben nicht machen, da die Analysenmethode (s. o.) für diese offenbar geringen Mengen nicht ausreichte. Die Angaben der Literatur, nach denen im allgemeinen die Verteilung eine gleichmässige ist, scheinen sich zu bestätigen. Eine Retention in der Leber, etwa wie beim Kupfer, liegt wohl nicht vor. Die Ausnahmestellung des Gehirns, das weniger Blei enthält als die übrigen Organe, macht die grössere Genauigkeit der Methode, mit der diese Analysen ausgeführt wurden, sehr wahrscheinlich.

Die Ausscheidung des Bleis durch Urin und Kot scheint bei der chronischen Vergiftung unserer Katzen im allgemeinen sehr gering zu sein, selbst wenn wir annehmen, dass einige Milligramme infolge der anfänglich unzureichenden Analysenmethode nicht bestimmt wurden. Wenn ich überhaupt wägbare Ausscheidungen erhielt, fanden sich diese stets im Kot, beziehungsweise im Dickdarminhalt. Die Blei-

ausscheidung in der zweiten Untersuchungsperiode der chronischen Katze I stellt eine Ausnahme dar, wie die nur bei dieser Katze gefundene Erhöhung der pro kg Körpergewicht resorbierten Bleimenge zeigt.

Die Bestimmung der retinierten Bleimenge macht eine gewisse Schwierigkeit, da wir wohl für die resorbierte, nicht aber für die ausgeschiedene Bleimenge mit Ausnahme des oben erwähnten Falles zahlenmässige Angaben haben. Ich halte es daher für das Sicherste, von den minimalen Mengen, die vielleicht ausgeschieden wurden, ganz abzusehen und mit Ausnahme der chronischen Katze Nr. I die retinierte Menge der resorbierten Menge gleichzusetzen.

Für die chronische Katze Nr. I müssen wir die retinierte Menge als Differenz der resorbierten und ausgeschiedenen Menge bestimmen. Dieses Tier hat aber offenbar nicht nur in den zehn Tagen der II. Beobachtungsperiode Blei mit seinem Kot ausgeschieden, sondern sicher wohl auch später und vielleicht auch vor dieser Untersuchungsperiode. Um diese Mengen zu bestimmen, machen wir folgende Überlegung: Die Mengen, die wir in den zehn Tagen der Beobachtung gefunden haben, sind höchstwahrscheinlich zu gering. Wenn wir annehmen, dass das Tier bis zu seinem Tod dauernd dieselbe Menge ausschied wie in den zehn Tagen der Beobachtung, so wird dieser Wert ebenso wahrscheinlich zu gross sein. Nehmen wir daher das Mittel zwischen diesen beiden Grenzwerten, so wird die Differenz zwischen ihm und dem wahren Wert nicht mehr allzugross sein. Dass diese Berechnung annähernd richtig ist, beweist ihr Resultat. Die so ermittelte „retinierte Menge“ der Katze I entspricht jetzt annähernd der resorbierten Menge der anderen Tiere, die wir ja mit der reti-

nierten gleichgesetzt hatten. Die folgende Tabelle enthält die auf diese Weise ermittelten Werte für die retinierte Bleimenge.

Retinierte Mengen

b. chron. Pb-Vergiftung (berechnet).

1000 gr Katze Nr.	Versuchs-dauer: Tage	Retinierte Menge für ganze Versuchsdauer	Retinierte Menge pro die	Pb-Konzentration beim Exitus Pb = 1:
I	65	**0,052**	**0,00080**	**15 000**
II	61	**0,046**	**0,00075**	**14 000**
III	60	**0,044**	**0,00074**	**15 000**
IV	10*	0,0057	**0,00057**	164 000

* Exitus durch interkurrente Erkrankung (s. S. 38 u. 41).

Wir finden also eine für biologische Verhältnisse gute Übereinstimmung der Werte von Katze I bis III. Wir sehen annähernd dieselbe Überlebungszeit, dieselbe pro kg Körper-Mittelgewicht retinierte Menge, infolgedessen auch eine Übereinstimmung in der pro die retinierten Menge und der am Tage des Exitus im Körper vorhandenen Bleikonzentration.

Vergleichen wir diese Zahlen mit den aus der Leberanalyse Hugouneuq's und durch die Überschlagsrechnung des Falles P. Schmidt ermittelten, so zeigt sich auch hier eine erhebliche Übereinstimmung. Aus dem Fall P. Schmidt hatten wir als retinierte Bleimenge für das Körpermittelgewicht 0,047 gr Pb und eine tötliche Konzentration von 1:20000, aus der Analyse Hugouneuq's eine tötliche Konzentration von 1:22000 berechnet. Die im Fall P. Schmidt retinierte Menge stimmt mit unseren Werten gut

überein, die tötlichen Konzentrationen sind etwas zu gering. Ob dieser Unterschied tatsächlich besteht, der dann für eine grössere Empfindlichkeit der Menschen für Blei spräche, oder ob er durch die Ungenauigkeit der Überschlagsrechnung verursacht wird, lässt sich nicht entscheiden.

Wenn wir die Bleimengen, die unsere Analysen in den Organen der Tiere fanden, mit dem Wert für die tötliche Konzentration vergleichen, so sind dieselben offenbar zu gering. Bei einer tötlichen Konzentration der Tierversuche von 1:15000 müssten in einer Katzenleber, die etwa 70 gr wiegt, ungefähr 4—5 mg Blei, und in zwei entsprechenden Nieren mit einem Gewicht von ca. 30 gr etwa 2 mg Pb enthalten sein. Wie oben auseinandergesetzt, war die anfängliche Leistungsfähigkeit meiner Analysenmethode für solche kleinen Mengen unzureichend, sodass diese geringen Mengen wahrscheinlich verloren wurden.

Wirksame Menge.

Wir hatten in der Einleitung dieser Arbeit zwei Auffassungen über das, was man wirksame Menge nennt, als a priori denkbar bezeichnet. Die eine, die „qualitative", sieht ausschliesslich in dem Bleistrom, der, ganz gleich in welcher Stärke, den Körper durchfliesst, den wesentlichen Faktor. Der Zeitpunkt der Erkrankung bzw. des Todes wird nur durch die Länge der Zeit bestimmt, während der dieser Bleistrom auf den Körper einwirkt. Die zweite Auffassung, die „quantitative", sieht in der retinierten Menge den Krankheit und Tod entscheidenden Faktor. Steigt bei entsprechender Zufuhr der retinierte Wert

langsam an, so treten bei einer bestimmten Konzentration die ersten Krankheitssymptome auf, die bei einer bestimmten, höheren zum Exitus führen.

Der Fall P. Schmidt spricht entschieden zu Gunsten der „quantitativen“ Auffassung. Wenn eine Schädigung nur durch den Bleistrom gesetzt wird, ist nicht einzusehen, warum der betr. Pat. erst ein Jahr, nachdem die Bleizufuhr vollständig abgestellt war, seine frühere Gesundheit wieder erlangte. Der Bleistrom hätte nach dieser Auffassung in kürzester Zeit nach der Sistierung der Zufuhr versiegen und etwa noch im Körper vorhandenes Blei in eine unschädliche Form übergeführt werden müssen. Der Patient hätte sich dann in einem Zustand befunden, wie ihn etwa ein Mensch nach einer längeren, stark zehrenden Infektionskrankheit darbietet, wenn die Krisis glücklich überstanden ist und die Rekonvaleszenz mit Macht einsetzt. Dass eine solche Rekonvaleszenz ein Jahr dauert, wäre doch durchaus merkwürdig. Im übrigen zeigt die „qualitative“ Auffassung zwischen diesem Fall und den zahlreichen anderen hier besprochenen, einer quantitativen Betrachtung zugänglichen Fällen nicht die geringste Beziehung. Für die „quantitative“ Auffassung ist mit der Sistierung der Bleizufuhr das schädigende Agens noch lange nicht aus dem Körper entfernt. Die Ausfuhr des Metalls geht jetzt langsam weiter und mit der allmählich sinkenden Bleikonzentration des Organismus bessert sich sein Zustand und erst, wenn der letzte Rest des retinierten Bleis den Körper verlassen hat, kann er seine frühere Gesundheit wiedererlangen. Darin, dass die auf Grund dieser Anschauung vorgenommene Berechnung des Falles P. Schmidt zu Zahlen geführt hat, die den exakten durch Analysen gewonnenen Zahlen meiner

Versuche genau entsprechen, zeigt sich die Brauchbarkeit dieser „quantitativen“ Anschauung.

Die Dauwe'schen Versuche zeigen eine mathematische Abhängigkeit der Überlebungszeiten von der zugeführten Menge. Wenn es nur auf die Zeitdauer, während der der Bleistrom den Körper durchfliesst, ankommt, müssten die Dauwe'schen Tiere alle ungefähr dieselbe Überlebungszeit haben. Ebensowenig wären die sehr verschiedenen Überlebungszeiten der Lehmann'schen Hunde, die auch verschieden grosse Bleidosen erhielten, zu erklären.

Wenn wir unseren Fall I von akuter Bleivergiftung mit einem Fall von Dauwe mit derselben Überlebungszeit vergleichen, so könnten die Anhänger der „qualitativen“ Auffassung zunächst sagen, dass hier doch ausschliesslich die Zeit der Bleieinwirkung die Überlebungszeit entschieden habe. Denn das Dauwe'sche Tier hat intravenös 0,019 gr Blei pro kg Körpergewicht (Anfangsgewicht) erhalten, während unser Tier 0,10 gr Pb, also mehr als das fünffache, pro kg Anfangsgewicht erhielt. Mittels unseres Kunstgriffes haben wir aber den genauen Wert der resorbierten Menge bestimmt und der stimmt mit dem Dauwe'schen fast genau überein. Danach hat unser Tier 0,020 gr Pb resorbiert. Die Bleikonzentration der beiden Tiere dürfte daher fast identisch sein. Also auch dieser Fall spricht eher für die „quantitative“ Auffassung, zum mindesten für beide gleich stark. Genau dasselbe lässt sich für meine eigenen Versuche sagen, bei denen die Übereinstimmung der Überlebungszeiten für die „qualitative“ Auffassung, die Übereinstimmung der übrigen Daten aber ebenso sehr für die „quantitative“ Auffassung spricht. Da aber beide Auffassungen zugleich unmöglich richtig sein können und da nach

der „quantitativen“ Auffassung die Übereinstimmung der Überlebungszeit geradezu eine logische Forderung der vorliegenden Versuchsbedingungen ist, sehe ich auch in meinen Versuchen eine Stütze der „quantitativen“ Auffassung.

Die angestellten Betrachtungen zeigen, dass die „qualitative“ Anschauung zwischen den hier besprochenen Fällen von chron. Bleivergiftung keinerlei Beziehungen erkennen lässt, während die „quantitative“ Auffassung diese Fälle trotz ihrer recht verschiedenen Bedingungen auf ein rein zahlenmässig sich darstellendes Schema zurückführt. Ich komme daher zu dem Schluss, dass die „quantitative“ Auffassung die richtige ist und definiere auf Grund dieser Anschauung die wirksame Menge als die retinierte Menge bzw., wenn wir das Körpergewicht noch mit in Rechnung setzen, als die Bleikonzentration des Organismus. Der Krankheitszustand des Organismus hängt also in jedem Augenblick von der in diesem Moment im Körper vorhandenen Bleimenge ab.

Eisen.

Prof. Straub hatte bei einigen orientierenden Vorversuchen an Tieren mit chronischer Bleivergiftung grosse Eisenwerte in den Ausscheidungen dieser Tiere zu finden geglaubt. Da der Gedanke nahe lag, es möchten zwischen dem Blei und dem Eisen vielleicht gegenseitige Verdrängungen vorkommen, etwa wie zwischen Chlor, Brom und Jod oder zwischen Kalium und Natrium, machte ich bei fast allen Analysen neben den Blei- auch Eisenbestimmungen. Die Bestimmungen

zeigen, dass solche Beziehungen zwischen Blei und Eisen nicht bestehen.

Versuchen wir von den Resultaten unserer Bilanzrechnung zu einer allgemeinen Anschauung über den Mechanismus der chronischen und akuten Bleivergiftung zu gelangen, so scheinen zunächst zwischen diesen beiden Formen der Bleivergiftung wenig Berührungspunkte zu bestehen. Bei der chronischen Vergiftung ist es, wie meine Versuche deutlich zeigen, ziemlich gleichgültig, wieviel Blei dem Tier beigebracht wird. Kontinuierlich löst es eine ganz bestimmte Menge aus der zugeführten Dosis heraus, einerlei ob diese gross oder klein ist; die resorbierte Menge verteilt sich, abgesehen von einigen Ausnahmen, gleichmässig im Körper, erleidet durch Ausscheidung durch Kot und Urin minimale Einbusse und sobald eine bestimmte Konzentration erreicht ist, stirbt das Tier.

Wie sehr die ganze Erkrankung von der Differenz resorbierte Menge — ausgeschiedene Menge, mit anderen Worten von dem Wert der retinierten Menge abhängt, zeigt recht anschaulich ein von B. Kaltenbach[1]) mitgeteilter Fall. Eine Arbeiterin, die mit Quecksilberzyanid und Blei zu tun hatte, arbeitete täglich 8½ Stunden und war dabei völlig gesund. Die Arbeitszeit wurde dann auf 10½ Stunden erhöht. Da erkrankte sie nach drei Monaten mit schweren Erscheinungen der chronischen Bleivergiftung. Nach einer dreimonatlichen Kur war sie wieder hergestellt, nahm in derselben Fabrik ihre Arbeit mit einer täglichen Arbeitszeit von 8½ Stunden wieder auf und war nach einem Jahr noch völlig gesund. Dieser Fall demonstriert, wie es eine gewisse Grenzdosis gibt,

1) B. Kaltenbach, Inaug.-Diss. Leipzig 08.

unterhalb der die Ausfuhr der Zufuhr das Gleichgewicht hält, sodass nichts retiniert wird und es nicht zu einer Erkrankung kommen kann. Diese Grenzdosis war in diesem Fall durch eine $8^1/_2$ stündige tägliche Beschäftigung mit Blei annähernd erreicht. Durch die $1^1/_2$ Stunden länger dauernde Berührung mit dem Blei wurde sie dann überschritten, sodass Blei retiniert wurde und die Arbeiterin erkrankte.

Diese Retention kann ausserordentlich langsam vor sich gehen; mit anderen Worten: es gibt Fälle, bei denen die Zufuhr die Ausfuhr nur um ein Minimum überschreitet. So scheint es z. B. nach B. Kaltenbach (l. c.) bei den Arbeitern des Druckergewerbes zu sein, die meist erst nach zehn Jahren erkranken, während Anstreicher schon nach 5—6 Jahren die ersten Lähmungserscheinungen oder Koliken zeigen. Die Berührung mit Blei, denen diese Berufe ausgesetzt sind, muss also im Grunde durch die Berufsart einen nach Zeit und Intensität bestimmten Wert haben, sonst könnten solche Unterschiede wohl nicht aufgestellt werden.

Stellen wir der chronischen Vergiftung die akute gegenüber, so scheint auffallend, wie sehr hier die Überlebungszeit von der zugeführten Menge abhängt, ja nach den Dauwe'schen Zahlen gelang es uns, diese Beziehung durch eine einfache Kurve auszudrücken. Dieser Unterschied erklärt sich aus der verschiedenen Löslichkeit der zu akuter und chronischer Vergiftung führenden Bleiverbindungen. Die „chronischen“ Verbindungen sind mehr oder weniger schwer löslich. Daraus ergibt sich, dass, sobald die p. d. zugeführte Menge grösser ist als die maximal vom Körper lösbare, der überschüssige Teil für die Wirkung verloren geht und der tatsächlich auf-

genommene Teil Tag für Tag derselbe, nämlich der maximale, ist. Diesen Modus zeigen meine Tierversuche mit ihrer Übereinstimmung der Überlebungsdauer, und der pro kg Körpergewicht resorbierten Bleimenge. Andererseits, wenn die p. d. zugeführte Menge kleiner ist als die maximal lösliche, so dass p. d. nur ein Bruchteil der maximal löslichen Menge aufgenommen werden kann, sowie es der Fall P. Schmidt (cf. die entsprechenden Tabellen) zeigt, hängt die Überlebungszeit nur von dem Wert der p. d. resorbierten, bzw. der retinierten Menge ab. Auf diese Weise erklärt sich die verschiedene Zeitdauer, die bei den verschiedenen Bleiberufen bis zum Eintritt der ersten Krankheitssymptome verstreicht. Die Mengen, die hier p. d. aufgenommen bzw. retiniert werden, liegen nach dieser Anschauung unterhalb der maximal resorbierbaren und sind bei den einzelnen Berufsarten verschieden. Bei der akuten Vergiftung liegen alle von Dauwe festgestellten tötlichen Dosen innerhalb der Löslichkeitsgrenze, wenn auch die hohen Dosen, wie die im Bereich dieser Dosen und der kurzen Überlebungszeiten immer flacher werdende Kurve zeigt, ihr immer näher rücken. Dass überhaupt ein erheblicher Zeitraum zwischen der Bleizuführung und dem Tod liegt, dass also auch bei der akuten Bleivergiftung gewissermassen eine Inkubationszeit vorliegt, könnte durch die verschiedensten Ursachen bedingt sein. Die wichtigste wird wohl darin liegen, dass eben auch das wasserlösliche Bleiacetat im Körper erst als Albuminat gefällt und dann wieder gelöst wird. Die Geschwindigkeit dieser Umsetzung hängt nach dem Massenwirkungsgesetz von den Konzentrationen der reagierenden Substanzen ab, in diesem Fall also von dem Ei-

weiss und dem zugeführten Blei. So erklärt sich auch der bedeutende Unterschied in der dosis let. min. und der zugehörigen Überlebungszeit bei intrav. subkut. und stomachaler Zufuhr. Das zirkulierende Blut, das subkutane Gewebe und der Darm bieten eben dem zugeführten Blei ganz verschieden grosse Mengen von Eiweiss zur Umsetzung an, so dass auf diesen drei Wegen nur durch Zufuhr verschiedener Bleimengen und nur in verschiedenen Zeiten dieselbe tötliche Menge der zirkulierenden Bleiverbindung erreicht werden kann. Der Unterschied in der Abhängigkeit der Überlebungszeit von der zugeführten Bleimenge bei akuter und chronischer Bleivergiftung ist also nur ein scheinbarer und erklärt sich aus der verschiedenen Löslichkeit der zu akuter und chronischer Vergiftung führenden Bleiverbindungen.

Vergleichen wir noch die tötlichen Konzentrationen für akute und chronische Vergiftung. Den Wert für die chronische Vergiftung haben wir durch unsere Versuche sicher bestimmt. Der für die akute lässt sich aus der Dauweschen Angabe über die dosis let. min. berechnen. Einmal haben wir in den oben besprochenen zwei Fällen von akuter Vergiftung mit viertägiger Überlebungszeit, unserm Fall und dem Dauweschen, konstatieren können, dass sich die von Dauwe intravenös gegebene Menge in ihrer Wirkungsweise deckt mit der durch unsere Analysen bestimmten resorbierten Menge. Da diese beiden Grössen fast identisch sind, können wir auch den von Dauwe als dosis let. min. bestimmten Wert als resorbierte Menge im Sinne unserer Betrachtungsweise nehmen und als solchen in Rechnung setzen. Zur Bestimmung der retinierten Menge bzw. der tötlichen Konzentration fehlt dann nur noch die ausgeschiedene Menge und

das letale Gewicht. Das letztere finden wir bei Dauwe. Die bei akuter Vergiftung ausgeschiedene Menge zeigt unsere Analyse. Pro kg Körpergewicht ist dieser Wert aber so gering, dass wir ihn vernachlässigen können. Wir nehmen also, ohne erhebliche Fehler zu machen, die bei intravenöser Zufuhr als dosis let. min. bestimmte Menge als retinierte d. h. nach unserer nunmehrigen Definition auch als wirksame Menge an und rechnen sie auf letales Gewicht um. Vergleichen wir nun die so ermittelten tötlichen Konzentrationen der akuten und chronischen Vergiftung, so finden wir die überraschende Tatsache, dass die „akute" Konzentration ungefähr 10mal geringer ist als die bei chronischer Vergiftung bestimmte. Das heisst, in 11 Tagen, das ist die Überlebungszeit der akuten minimal-letalen Vergiftung, tötet die 10fach kleinere Dosis, während die 10fach grössere Dosis bei chronischer Vergiftung die 6fach längere Zeit gebraucht. Oder, wenn man einwenden will, dass bei der chronischen Vergiftung ja pro Tag viel weniger resorbiert wird und daher selbstverständlich viel längere Zeit nötig ist, bis die tötliche Konzentration erreicht ist, warum stirbt die chronisch vergiftete Katze nicht, sowie sie die „akute" Konzentration erreicht hat? Dies scheint mir der springende Punkt zu sein, der die Beziehung zwischen akuter und chronischer Vergiftung beherrscht.

Wenn wir bedenken, dass wir keinerlei Anhaltspunkte dafür haben, dass Blei unwirksam oder weniger wirksam irgendwo im Körper abgelagert wird; wenn wir ferner bedenken, dass die allgemeine Abzehrung der Tiere mit der im Organismus anwachsenden Bleikonzentration gleichmässig fortschreitet, sodass wir ganz im Sinne unserer erfolgreichen „quantitativen"

Anschauung annehmen dürfen, dass das im Körper befindliche Blei in seinen den Organismus schädigenden Eigenschaften unverändert bleibt, so scheint mir die einzige Erklärung für dieses auffallende Phänomen in einer verschiedenen Giftigkeit der bei akuter und chronischer Vergiftung auf den Körper einwirkenden Bleiverbindung zu liegen.

Diese Annahme, die den eigenartigen Unterschied in der Wirkungsstärke der tötlichen Mengen bei den beiden Vergiftungsformen erklären würde, hat nach neueren Anschauungen über Metallalbuminate und ihre Bildung nichts Befremdendes an sich. Es ist wohl sicher, dass Blei nicht als anorganisches Salz, auch nicht als Doppelsalz zirkuliert, sondern als Albuminat. Das wasserlösliche Bleiacetat gibt ja schon mit Eiweisslösungen eine Fällung. Nun sind aber Albuminatverbindungen keineswegs chemische Verbindungen im Sinne anorganischer Salze, in denen Anion und Kation sich nach einfachen Valenzzahlen miteinander verbinden, vielmehr tritt bei der Albuminatbildung das Metall, dessen Salz mit der Eiweisslösung in Berührung kommt, teils mit seinem ganzen Salzmolekül, teils als Oxyd nach vorhergegangener hydrolytischer Spaltung in die Eiweissverbindung ein[1]). Dabei ist auch diese, also aus einer Eiweiss-, einer Metallsalz und einer Metalloxydkomponente bestehenden Verbindung keineswegs konstant, sondern bildet mit der sie umgebenden noch nicht in Reaktion getretenen Eiweiss- und Metallsalzlösung ein sogenanntes Phasensystem, in dem jede Veränderung einer Phase eine Änderung der anderen, also auch des Albuminats, herbeiführt. Zwischen Eiweiss und einem Metallsalz sind also schon eine

1) cf. Galeotti, Z. f. phys. Chemie Bd. 39 u. 41.

grosse Reihe von Verbindungen möglich, die alle einige gemeinsame Eigenschaften besitzen, aber doch alle von einander verschieden sind. Die Verschiedenheit wird grösser, ja eine völlige Ähnlichkeit unmöglich, wenn verschiedene Metallsalze mit demselben Eiweisskörper reagieren, so wie es bei unserer experimentellen akuten und chronischen Vergiftung der Fall war. Bei der akuten wurde Bleiacetat, bei der chronischen Bleikarbonat unter die Haut der Versuchstiere gebracht. Da nun immer ein Teil des ganzen Metallsalzes in das Albuminat mit eingeht, so ist diese eine Komponente des Albuminats sicher verschieden; und da nun alle diese Phasen sich gegenseitig beeinflussen, müssen auch die mit demselben Eiweisskörper aber verschiedenen Metallsalzen gebildeten Gesamt-Albuminate verschieden sein. Dass aber chemisch verschieden gebaute Körper auch verschiedene Wirkung auf den Organismus haben können, braucht nicht weiter auseinandergesetzt zu werden.

Auf Grnnd der hier besprochenen Literaturangaben und der Resultate meiner eigenen Analysen, scheint mir folgende Anschauung über den Mechanismus der akuten und chronischen Bleivergiftung wahrscheinlich.

Chronische Vergiftung.

I. Die zur chronischen Vergiftung führenden Bleiverbindungen sind in Wasser schwerlöslich.

II. Ist die täglich zugeführte Bleimenge kleiner als die maximal vom Organismus resorbierbare Menge, so entscheidet die Differenz

zwischen resorbierter und ausgeschiedener Menge, i. e. retinierte Bleimenge, bzw. die im Organismus vorhandene Bleikonzentration, die Dauer der Überlebungszeit.

III. Ist die täglich zugeführte Bleimenge grösser als die maximal vom Organismus resorbierbare Menge, so scheint die pro Tag resorbierte Menge die maximale, und die pro Tag retinierte Menge sowie die Überlebungszeit konstant zu sein. Die tötliche Konzentration ist in beiden Fällen (II und III) die gleiche.

Akute Vergiftung.

I. Die zur akuten Vergiftung führenden Bleiverbindungen sind in Wasser leicht löslich.

II. Bei der akuten Bleivergiftung wachsen die Überlebungszeiten bei intravenöser, subkutaner und stomachaler Zufuhr umgekehrt wie die Bleimengen bis zu einem gewissen Grenzwert, der durch die dosis let. min. gegeben ist.

III. Die tötliche Konzentration, die mit der dosis let. min. erzielt wird, ist geringer als die bei chronischer Vergiftung.

Die bei akuter Bleivergiftung auf den Organismus wirkende Bleieiweissverbindung scheint giftiger zu sein als die bei chronischer Vergiftung wirkende. Eine Erklärung hierfür könnte in dem chemisch-physikalischen Verhalten dieser Albuminate zu suchen sein.

Lebenslauf.

Ich wurde am 11. Januar 1885 als Sohn des Geh. Sanitätsrates Dr. Albrecht Erlenmeyer zu Bendorf a. Rh. geboren. 1904 legte ich in Koblenz a. Rh. die Abiturientenprüfung ab und bezog im Sommer die Universität Bonn. Von da ging ich nach Freiburg i. Br. und blieb dort bis ich die ärztliche Vorprüfung am Ende des S.-S. 1906 bestand. Dann studierte ich je ein Semester in München, Bonn und Berlin und kehrte zum S.-S. 1908 nach Freiburg zurück. Dort bestand ich im Frühjahr 1909 das ärztliche Staatsexamen. Die ersten 5 Monate des praktischen Jahres verbrachte ich an der II. med. Klinik in München, weitere 3 Monate an der chirurgischen Poliklinik in Freiburg, den Rest im pharmakologischen Institut ebenda. Während dieser letzten Zeit habe ich mich mit der vorliegenden Arbeit beschäftigt.